

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 5 月 30 日 (30.05.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/42312 A1

(51) 国際特許分類: C07D 519/00, A61K 31/4439, 31/429, 31/506, 31/4709, 31/5377, 31/4725, 31/496, 31/454, 31/541, A61P 31/04 // (C07D 519/00, 477:10, 513:04)

横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内 Kanagawa (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/10252

(74) 代理人: 吉武賢次, 外(YOSHITAKE, Kenji et al.); 〒100-0005 東京都千代田区丸の内三丁目2番3号 富士ビル323号 協和特許法律事務所 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2001 年 11 月 22 日 (22.11.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2000-356997
2000 年 11 月 24 日 (24.11.2000) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 明治製菓株式会社 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.) [JP/JP]; 〒104-8002 東京都中央区京橋二丁目4番16号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

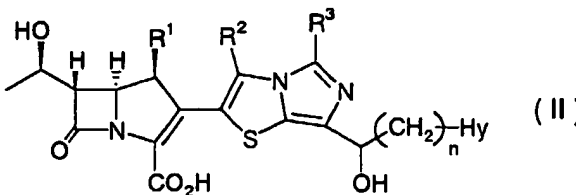
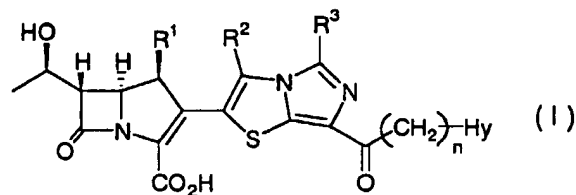
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 狩野ゆうこ (KANO, Yuko) [JP/JP]. 山本康生 (YAMAMOTO, Yasuo) [JP/JP]. 丸山貴久 (MARUYAMA, Takahisa) [JP/JP]. 澤邊岳彦 (SAWABE, Takehiko) [JP/JP]. 設楽永紀 (SHITARA, Eiki) [JP/JP]. 栗飯原一弘 (AIHARA, Kazuhiro) [JP/JP]. 渥美國夫 (ATSUMI, Kunio) [JP/JP]. 井田孝志 (IDA, Takashi) [JP/JP]; 〒222-8567 神奈川県

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL CARBAPENEM DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 新規カルバペネム誘導体



(57) Abstract: It is intended to provide carbapenem derivatives which have a potent antibacterial power on MRSA, PRSP, *Haemophilus influenzae* and β -lactamase-producing bacteria and a high stability to DHP-1. The above compounds involve compounds represented by the following general formulae (I) and (II) and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R¹ represents H or methyl; R² and R³ represent each H, halogeno, optionally substituted alkyl, cycloalkyl, optionally substituted alkylcarbonyl, carbamoyl, optionally substituted aryl, optionally substituted alkylthio, morpholinyl, alkylsulfonyl or formyl; n is from 0 to 4; and Hy represents an optionally substituted, monocyclic or bicyclic heterocyclic group.

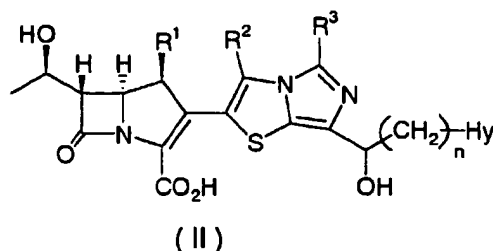
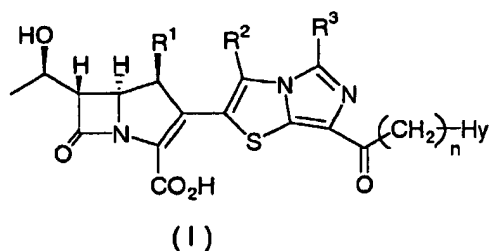
WO 02/42312 A1

[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、MRSA、PRSP、インフルエンザ菌および β -ラクタマーゼ産生菌に対しても強い抗菌力を有し、DHP-1に対する安定性を持つカルバペネム誘導体の提供をその目的とする。本発明による化合物は、式(I)および式(II)の化合物またはその薬学上許容される塩である。



[式中、 R^1 はHまたはメチルを表し、 R^2 および R^3 はそれぞれH；ハロゲン；置換または非置換アルキル；シクロアルキル；置換または非置換アルキルカルボニル；カルバモイル；置換または非置換アリール；置換または非置換アルキルチオ；モルホリニル；アルキルスルホニル；またはホルミルを表し、 n は0から4を表し、Hyは、置換または非置換の単環式または二環式の複素環式基を表す]

明 細 書

新規カルバペネム誘導体

発明の背景

発明の分野

本発明は、優れた抗菌力と広範囲スペクトルを有するカルバペネム化合物に関し、さらに詳しくは、カルバペネム環上の2位に、置換イミダゾ[5, 1-b]チアゾール基を有する新規なカルバペネム誘導体またはその塩に関する。

関連技術

カルバペネム誘導体は、強い抗菌力と広範囲にわたり優れた抗菌スペクトルを示すことから、有用性の高い β -ラクタム剤として研究が盛んに行われており、既にイミペネム、パニペネムおよびメロペネムが臨床の場で用いられている。

現在、イミペネムは腎デヒドロペプチダーゼ-1（以下DHP-1と略す）に対する不安定性から、また、パニペネムでは腎毒性軽減のため、両薬剤とも合剤として用いられている。メロペネムは、1 β 位にメチル基を有するため、DHP-1に対して安定性を増し、単剤での使用が可能となった。しかしながら、DHP-1に対する安定性は、まだ十分とはいえない。また、抗菌力においても、今日臨床上で大きな問題となっているメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（以下MRSAと略す）やペニシリン耐性肺炎球菌（以下PRSPと略す）、耐性緑膿菌、腸球菌、インフルエンザ菌に対して、必ずしも十分とはいえず、これら感染症起因菌に対して有効な薬剤が求められている。

イミダゾ[5, 1-b]チアゾール基上の炭素原子がカルバペネム環の2位と結合したカルバペネム誘導体は、例えば、WO 98/32760号およびWO 00/06581号に記載されている。

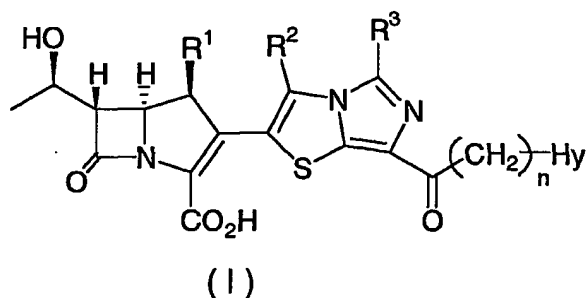
発明の概要

本発明者らは、イミダゾ[5, 1-b]チアゾール基を有するカルバペネム誘導体のある群が、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し、幅広く強力な抗菌活

性を有しており、かつMRSA、PRSP、インフルエンザ菌および β -ラクタマーゼ産生菌に対し強い抗菌力を示し、DHP-1に対しても高い安定性を示すことを見いだした。本発明はこの知見に基づくものである。

本発明は、MRSA、PRSP、インフルエンザ菌および β -ラクタマーゼ産生菌に対しても強い抗菌力を有し、DHP-1に対する安定性を持つカルバペネム誘導体の提供をその目的とする。

本発明による化合物は、式(I)の化合物またはその薬学上許容される塩である。



[上記式中、

R^1 は水素原子またはメチル基を表し、

R^2 および R^3 は、同一でも異なってもよく、それぞれ、

水素原子；

ハロゲン原子；

低級アルキル基（この低級アルキル基はハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ基、低級シクロアルキル基、N，N-ジ低級アルキルアミノ基またはN-カルバモイル低級アルキル-N，N-ジ低級アルキルアンモニオ基により置換されていてもよい）；

低級シクロアルキル基；

低級アルキルカルボニル基（この低級アルキルカルボニル基のアルキル部分は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ基、低級シクロアルキル基、N，N-ジ低級アルキル

アミノ基またはN-カルバモイル低級アルキル-N, N-ジ低級アルキルアンモニオ基により置換されていてもよい) ;

カルバモイル基 ;

アリール基 (このアリール基は1または2の低級アルキル基により置換されていてもよいアミノ基により置換されていてもよい) ;

低級アルキルチオ基 (この低級アルキルチオ基のアルキル部分は、アミノ基、水酸基、アジド基、ハロゲン原子、シアノ基、カルバモイル基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、または低級アルキルチオ基により置換されていてもよい) ;

モルホリニル基 ;

低級アルキルスルホニル基 ; または

ホルミル基 ;

を表し、

nは、0から4の整数を表し、

Hyは、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1~4個の異種原子を有する、4~7員の単環式のまたは9または10員の二環式の飽和または不飽和の複素環式基を表し、

Hyが表す飽和または不飽和の複素環式基は、

ハロゲン原子 ;

シアノ基 ;

低級アルキル基 (この低級アルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、カルボキシメチル置換カルバモイル基、アミノ基、N, N-ジ低級アルキルアミノ基、アミノ基により置換されていてもよいアリール基、アミノスルホニル基またはカルボキシ基により置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1~複数個の異種原子を有する単環または二環式の複素環式基 (好ましくは、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1~4個の異種原子を有する4~7員の単環式のまたは9または10員の二環式の飽和または不飽和の複素環式基、より好ましくは、ピリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル) 、

カルボキシル基、イミノ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニル基、アミノスルホニルアミノ基、アミノ低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、(N, N-ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、N'- (N, N-ジ低級アルキルアミノ)スルホニル-N'-低級アルキルアミノ基、ハロゲン化低級アルキルカルボニル基、N-アミノスルホニルピペリジニル基、またはシアノ基からなる群から選択される基で置換されていてもよい) ;

低級アルキルチオ基 (このアルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、およびアリール基からなる群から選択される基で置換されていてもよい) ;

低級アルキルスルホニル基 (このアルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、1-イミノエチルアミノ基、およびアリール基からなる群から選択される基で置換されていてもよい) ;

水酸基 ;

低級アルコキシ基 ;

ヒドロキシアミノフェニル置換低級アルコキシ基 ;

ハロゲン化低級アルコキシ基 ;

アミノフェニル置換低級アルコキシ基 ;

ホルミル基 ;

低級アルキルカルボニル基 ;

アリールカルボニル基 ;

カルボキシル基 ;

低級アルコキシカルボニル基 ;

カルバモイル基 ;

N-低級アルキルカルバモイル基 ;

N, N-ジ低級アルキルアミノカルボニル基 ;

アミノ基 ;

N-低級アルキルアミノ基 ;

N, N-ジ低級アルキルアミノ基 ;

ホルミルアミノ基 ;

低級アルキルカルボニルアミノ基；

アミノスルホニルアミノ基；

(N-低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基；

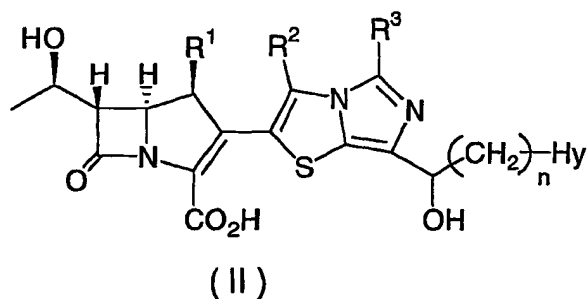
(N, N-ジ低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基；

アリール基；または

アミノスルホニル基またはカルボキシル基により置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1～複数個の異種原子を有する、単環または二環式の複素環式基（好ましくは、置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1～4個の異種原子を有する、4～7員の単環式のまたは9または10員の二環式の飽和または不飽和の複素環式基）

により置換されていてもよい]

本発明による化合物はまた、式(II)の化合物またはその薬学上許容される塩である。



[上記式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 n 、およびHyは、式(I)で定義された内容と同義である]

本発明による化合物は、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対して幅広く強い抗菌力を有している。特にMRSA、PRSP、インフルエンザ菌、 β -ラクタマーゼ産生菌に対しても強い抗菌力を有している。従って本発明による化合物は抗菌剤として有用である。

本発明によればまた、本発明による化合物を有効成分として含む医薬組成物が提供される。この医薬組成物は感染症の治療および／または予防に有用である。

本発明によれば更に、本発明による医薬組成物の製造のための本発明による化

化合物の使用が提供される。

本発明によれば更にまた、本発明による化合物の治療および／または予防有効量を、ヒトを含む哺乳動物に投与する工程を含んでなる、感染症の治療および予防方法が提供される。

発明の具体的説明

本明細書において、基または基の一部としての「低級アルキル基」または「低級アルコキシ基」とは、直鎖または分岐鎖の炭素数1～6、好ましくは1～4のアルキル基またはアルコキシ基を意味する。

低級アルキルの例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル等が挙げられる。

また、低級アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシ等が挙げられる。

「低級シクロアルキル基」とは、炭素数3～6の単環のアルキル基を意味し、好ましくはシクロプロピル基である。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を意味する。

基または基の一部としての「アリール基」とは、5～7員の芳香族単環式炭素環および9～12員の芳香族二環式炭素環を意味し、好ましくはフェニル基またはナフチル基であり、より好ましくはフェニル基である。

窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1～複数個の異種原子を有する単環または二環式の複素環式基は、好ましくは、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1～4個の異種原子を有する4～7員の単環式のまたは9または10員の二環式の飽和または不飽和の複素環式基である。異種原子が複素環式基に複数個含まれる場合には、異種原子は同一であっても、異なってもよい。

H_yが表す複素環式基は、好ましくは、1個または2個の窒素原子を有し、残りの環員原子が炭素原子である複素環式基、窒素原子および硫黄原子を1個ずつ

有し、残りの環員原子が炭素原子である複素環式基、および硫黄原子を1個有し、残りの環員原子が炭素原子である複素環式基が挙げられ、より好ましくは、ピリジニル基、ピリジニウムーイル基、テトラヒドロピリジニル基、チアゾリル基、ピリミジニル基、チエニル基、キノリニル基、キノリニウムーイル基、イソキノリニル基、ジヒドロイソキノリニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、インドリル基、チオモルホリニル基、イミダゾリル基、または、ピロリジニル基が挙げられ、最も好ましくは、ピリジニル基、ピリジニウムーイル基、テトラヒドロピリジニル基、チアゾリル基、ピリミジニル基、チエニル基、キノリニル基、キノリニウムーイル基、または、ピロリジニル基である。

R^2 および R^3 が表すことがある低級アルキル基および低級アルキルカルボニル基の置換基は、好ましくは、水酸基、低級アルコキシ基、N，N－ジ低級アルキルアミノ基またはN－カルバモイル低級アルキル－N，N－ジ低級アルキルアンモニオ基である。

R^2 および R^3 が表すことがあるアリール基の置換基は、好ましくは、N，N－ジアルキルアミノ基である。

R^2 および R^3 が表すことがある低級アルキルチオ基の置換基は、好ましくはアミノ基、水酸基、またはアジド基である。

H yが表す複素環式基の置換基は、好ましくは、低級アルキル基（この低級アルキル基は、カルボキシルメチル置換カルバモイル基、カルバモイル基、フェニル基、アミノフェニル基、N，N－ジ低級アルキルアミノ基、アミノ基、水酸基、モルホリニル基、ピロリジニル基、カルボキシル基、イミノ基、アミノ低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニル基、アミノスルホニルアミノ基、ピペリジニル基、低級アルキルスルホニル基、（N，N－ジ低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基、N'－（N，N－ジ低級アルキルアミノ）スルホニル－N'－低級アルキルアミノ基、ハロゲン化低級アルキルカルボニル基、N－アミノスルホニルピペリジニル基、またはシアノ基で置換されてもよい）、カルバモイル基、ピリジニル基、N－アミノスルホニルピロリジニル基、2－カルボキシピロリジニル基、フェニル基、水酸基、低級アルコキシ基、ヒドロキシアミノフェニル置換低級アルコキシ基、ハロゲン原子により置換され

た低級アルコキシ基、アミノフェニル置換低級アルコキシ基、アミノ基、カルボキシル基、アミノ基により置換されていてもよい低級アルキルチオ基、アミノ低級アルキルチオ基、アミノ低級アルキルスルホニル基、および1-イミノエチルアミノ低級アルキルスルホニル基であり、より好ましくは、カルバモイル基、カルボキシル基、およびアミノスルホニルアミノ基からなる群から選択される置換基により置換された低級アルキル基、並びにアミノ基により置換された低級アルキルチオ基である。

H_yが表す複素環式基は、カルボニル基、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、またはC₁₋₄アルキレン基と複素環上のどの位置で結合していてもよく、H_yがピリジニル基を表す場合は3位で結合しているのが好ましく、H_yがピロリジニル基を表す場合は2位で結合しているのが好ましい。

H_yの複素環式基は、環上に窒素原子を有する場合には、この窒素原子は置換基を有し、4級アンモニウム原子となってもよい。この場合の置換基としては、カルバモイルメチル基、カルボキシルメチル基、およびアミノスルホニルアミノエチル基が好ましい。

R¹は、好ましくはメチル基である。

R²およびR³は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級アルキルカルボニル基、カルバモイル基、アリール基、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ基、モルホリニル基、ホルミル基、または低級アルキルスルホニル基であり、より好ましくは、水素原子である。

nは、好ましくは、0から2の整数であり、より好ましくは0である。

H_yは、好ましくは、置換基を有していてもよい

(ピリジン-3-イル)基、

(ピリジニウム-3-イル)基、

[1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリジン-3-イル]基、

(ピリジン-4-イル)基、

(ピリジニウム-4-イル)基、

(チアゾール-5-イル)基、

(ピロリジン-2-イル) 基、
(ピリミジン-5-イル) 基、
(チオフェン-2-イル) 基、
(キノリン-3-イル) 基、
(キノリニウム-3-イル) 基、
(イソキノリン-4-イル) 基、
(1, 2-ジヒドロイソキノリン-4-イル) 基、
(ピペリジン-2-イル) 基、
(ピペラジン-1-イル) 基、
(ピペラジニウム-4-イル) 基、
(ピペリジン-4-イル) 基、
(インドール-3-イル) 基、
(ピロリジン-1-イル) 基、
(ピペラジニウム-1-イル) 基、
(ピロリジニウム-1-イル) 基、
(ピペリジン-3-イル) 基、
[1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル] 基、
(イミダゾール-1-イル) 基、または
(チオモルホリン-4-イル) 基
を表すことができ、

より好ましくは、置換基を有していてもよい(ピリジン-3-イル) 基、(ピロリジニウム-3-イル) 基、((2S)-ピロリジン-2-イル) 基である。

式(I)および式(II)の化合物のうち、好ましい化合物群としては、

R¹が水素原子またはメチル基であり、

R²およびR³が、同一でも異なってもよく、それぞれ、

水素原子、

ハロゲン原子、

低級アルキル基(この低級アルキル基はハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、

アミノスルホニルアミノ基、または低級アルキルチオ基により置換されていてもよい) ;

低級アルキルカルボニル基 (この低級アルキルカルボニル基のアルキル部分は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、または低級アルキルチオ基により置換されていてもよい) ;

カルバモイル基 ;

アリール基 ; または

低級アルキルチオ基 (この低級アルキルチオ基のアルキル部分は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、または低級アルキルチオ基により置換されていてもよい)

であり、

n が、0 から 4 の整数であり、

H_y が、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される 1 ~ 4 個の異種原子を有する、4 ~ 7 員の単環式のまたは 9 または 10 員の二環式の飽和または不飽和の複素環式基であり、

H_y が表す飽和または不飽和の複素環式基は、

ハロゲン原子 ;

シアノ基 ;

低級アルキル基 (この低級アルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、アリール基、および窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される 1 ~ 複数個の異種原子を有する単環または二環式の複素環式基 (好ましくは、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される 1 ~ 4 個の異種原子を有する 4 ~ 7 員の単環式のまたは 9 または 10 員の二環式の飽和または不飽和の複素環式基、より好ましくは、ピリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル) からなる群から選択される基で置換されていてもよい) ;

低級アルキルチオ基 (このアルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、

水酸基、カルバモイル基、アミノ基、およびアリール基からなる群から選択される基で置換されていてもよい) ;

低級アルキルスルホニル基 (このアルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、およびアリール基からなる群から選択される基で置換されていてもよい) ;

水酸基 ;

低級アルコキシ基 ;

ホルミル基 ;

低級アルキルカルボニル基 ;

アリールカルボニル基 ;

カルボキシ基 ;

低級アルコキシカルボニル基 ;

カルバモイル基 ;

N-低級アルキルカルバモイル基 ;

N, N-ジ低級アルキルアミノカルボニル基 ;

アミノ基 ;

N-低級アルキルアミノ基 ;

N, N-ジ低級アルキルアミノ基 ;

ホルミルアミノ基 ;

低級アルキルカルボニルアミノ基 ;

アミノスルホニルアミノ基 ;

(N-低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基 ;

(N, N-ジ低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基 ;

アリール基 ; または

窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される 1~複数個の異種原子を有する、単環または二環式の複素環式基 (好ましくは、置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される 1~4 個の異種原子を有する、4~7 員の単環式のまたは 9 または 10 員の二環式の飽和または不飽和の複素環式基)

により置換されていてもよい

化合物が挙げられる。

式 (I) および式 (II) の化合物のうち、別の好ましい化合物群としては、

R^1 が水素原子またはメチル基であり、

R^2 および R^3 が、同一でも異なってもよく、それぞれ、

水素原子、

ハロゲン原子、

置換基を有していてもよい低級アルキル基、

低級シクロアルキル基、

低級アルキルカルボニル基、

カルバモイル基、

置換基を有していてもよいアリール基、

置換基を有していてもよい低級アルキルチオ基、

モルホリニル基、

低級アルキルスルホニル基、または

ホルミル基、

であり、

n が、0 から 2 の整数であり、

H_y が、それぞれ置換基を有していてもよい、ビリジニル基、ビリジニウムーイル基、テトラヒドロビリジニル基、チアゾリル基、ピリミジニル基、チエニル基、キノリニル基、キノリニウムーイル基、イソキノリニル基、ジヒドロイソキノリニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、インドリル基、チオモルホリニル基、イミダゾリル基、およびピロリジニル基からなる群より選択される基である

化合物が挙げられる。

式 (I) および式 (II) の化合物のうち、更に別の好ましい化合物群としては、

R^1 が水素原子またはメチル基であり、

R^2 および R^3 が、同一でも異なってもよく、それぞれ、

水素原子、
ハロゲン原子、
置換基を有していてもよい低級アルキル基、
置換基を有していてもよい低級アルキルカルボニル基、
カルバモイル基、
アリール基、または
置換基を有していてもよい低級アルキルチオ基、
であり、
nが、0から4の整数であり、
Hyが、それぞれ置換基を有していてもよい、ピリジニル基、ピリジニウムー
イル基、テトラヒドロピリジニル基、チアゾリル基、ピリミジニル基、チエニル
基、キノリニル基、キノリニウムーイル基、およびピロリジニル基からなる群よ
り選択される基である
化合物群が挙げられる。
式 (I I) の化合物のうち、好ましい化合物群としては、
R¹がメチル基であり、
R²およびR³が、それぞれ水素原子であり、
nが0であり、
Hyが、置換基を有していてもよい、1～4個の異種原子を有する6員の飽和
複素環式基である
化合物群が挙げられる。
また、式 (I) および式 (I I) の化合物のうち、より好ましい化合物群として
は、
R¹が水素原子またはメチル基であり、
R²およびR³が、水素原子であり、
nが、0であり、
Hyが、1位にカルバモイルメチル基を有するピリジニウムーイル基である
化合物が挙げられる。
式 (I) および式 (I I) の化合物のうち、別の好ましい化合物群としては、

nが0である化合物が挙げられる。

式(I)および式(II)の化合物のうち、また別の好ましい化合物群としては、 R^1 がメチル基であり、 R^2 および R^3 が水素原子である化合物が挙げられる。

また、式(I)および式(II)の化合物のうち、別のより好ましい化合物群としては、

R^1 がメチル基であり、

R^2 および R^3 が水素原子であり、

nが0であり、

Hyが、1位にカルバモイル低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、またはアミノスルホニルアミノ低級アルキル基を有し、1位以外にアミノ低級アルキルチオ基を有していてもよい、ピリジニウム-イル基である化合物が挙げられる。

式(I)の化合物のうち、さらに別のより好ましい化合物群としては、 R^1 がメチル基であり、 R^2 および R^3 が水素原子であり、nが0であり、Hyがピリジン-3-イル基である化合物が挙げられる。

式(I)および式(II)の化合物のうち、特に好ましい化合物としては、

R^1 がメチル基であり、 R^2 および R^3 が水素原子であり、nが0であり、Hyが1-カルバモイルメチルピリジニウム-3-イル基である化合物、

R^1 、 R^2 、および R^3 が水素原子であり、nが0であり、Hyが1-カルバモイルメチルピリジニウム-3-イル基である化合物、

R^1 がメチル基であり、 R^2 および R^3 が水素原子であり、nが0であり、Hyが1-カルバモイルメチル-5-フェニルピリジニウム-3-イル基である化合物、

R^1 がメチル基であり、 R^2 および R^3 が水素原子であり、nが0であり、Hyが(2S)-ピロリジン-2-イル基である化合物、

R^1 がメチル基であり、 R^2 および R^3 が水素原子であり、nが0であり、Hyが1-カルボキシメチルピリジニウム-3-イル基である化合物、および

R^1 がメチル基であり、 R^2 および R^3 が水素原子であり、nが0であり、Hyが1-(2-アミノスルホニルアミノエチル)ピリジニウム-3-イル基である化合物

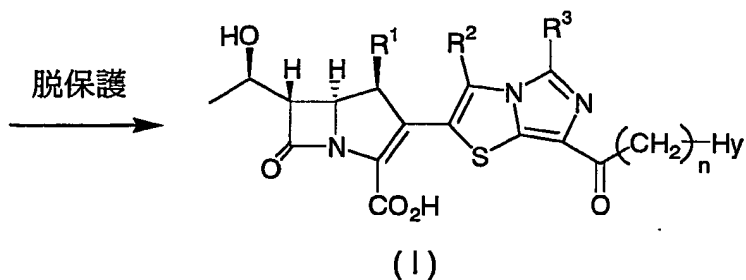
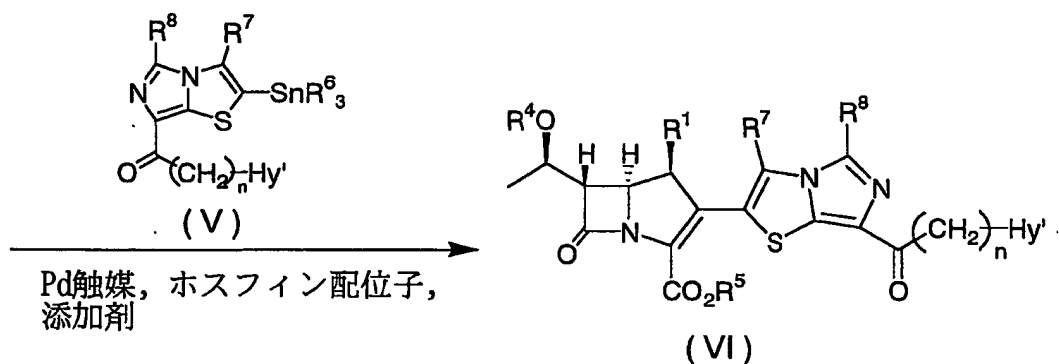
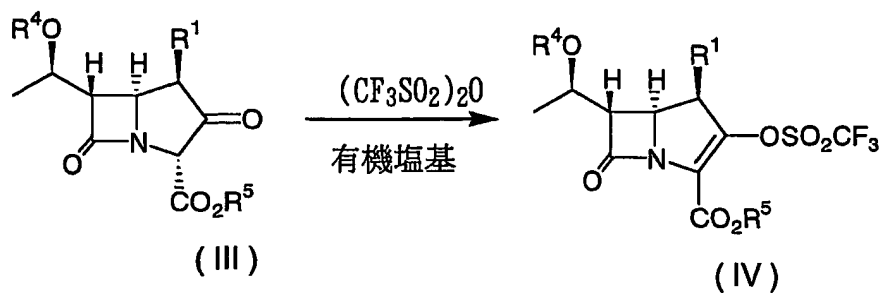
が挙げられる。

本発明による化合物の塩は製薬学的に許容される塩であり、例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムのような無機塩、またはアンモニウム塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンのような有機塩基との塩、または、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸のような鉱酸との塩、または、酢酸、炭酸、クエン酸、リンゴ酸、シュウ酸、メタンスルホン酸のような有機酸との塩があげられ、好適には分子内塩、ナトリウム塩、カリウム塩、または、塩酸塩であることができる

次に、本発明による式 (I) および式 (II) のカルバベネム誘導体の具体例としては、後記実施例に記載される化合物 1 ~ 175 が挙げられる。

本発明による式 (I) の化合物は、好ましくはスキーム 1 に従って製造することができる。

スキーム 1



[上記スキーム中、 R^1 , R^2 , R^3 , n , および Hy は式 (I) で定義した内容と同義であり、 R^4 は水素原子またはヒドロキシル保護基（例えば、*t*-ブチルジメチルシリル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、4-ニトロベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基等）を表し、 R^5 はカルボキシル保護基（例えば、4-ニトロベンジル基、4-メトキシベンジル基、ジフェニルメチル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、アリル基等）を表し、 R^6 は低級アルキル基（好ましくは、*n*-ブチル基やメチル基）を表し、 R^7 および R^8 は R^2 および R^3 と同一のものを表すか、または R^2 および R^3 に含まれる官能基（例えば水酸基、アミノ基、カルボキシル基な

ど)が通常の保護基によって保護されたものを表し、Hy'はHyと同一であるか、またはHyに含まれる官能基(例えば水酸基、アミノ基、カルボキシ基など)が通常の保護基によって保護されたものを表す。ここで通常の保護基とは、Protective Groups in Organic Synthesis(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc. 出版)に記載のものを示す。]

第一工程におけるスキーム中の式(III)の化合物は常法により、また、第二工程におけるスキーム中の式(V)のスズ化合物は、WO 98/32760に記載の方法で合成できる。

第一工程において、式(III)の化合物の式(IV)の化合物への変換は、以下の方法で行うことができる。即ち、式(III)の化合物に対して1当量または過剰量のトリフルオロメタンスルホン酸無水物を、トリフルオロメタンスルホン酸無水物に対して1当量または過剰量の有機塩基(好ましくは、ジイソプロピルエチルアミン)存在下、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、トルエン等の不活性溶媒およびこれらの混合溶媒中で、-50℃~+50℃において、10分から24時間反応させた後、通常の分液精製することにより式(IV)の化合物を得ることができる。

次に第二工程において、式(IV)の化合物の式(VI)の化合物への変換は、以下の方法で行うことができる。即ち、式(IV)の化合物に対して1当量または過剰量の式(V)の化合物を、パラジウム触媒(例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)-クロロホルム付加物等)0.001~1当量と、ホスフィン配位子(例えば、トリフェニルホスフィン、トリー2-フリルホスフィン、トリー2-チエニルホスフィン、トリス(2,4,6-トリメトキシフェニル)ホスフィン等)0.01~1当量と、添加物(例えば、塩化亜鉛、塩化リチウム、フッ化セシウム等を単独或いは組合せて)1から10当量の存在下、不活性溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン、アセトニトリル、アセトン、エタノール、ジメチルスルホキシド、スルホラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホリックト

リアミド等) およびこれらの混合溶媒中で、0℃～100℃において、10分から7日間反応させた後、通常の後処理にけることにより式(VI)の化合物を得ることができる。

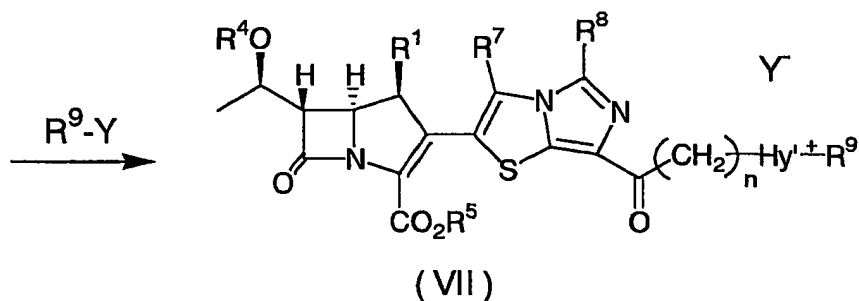
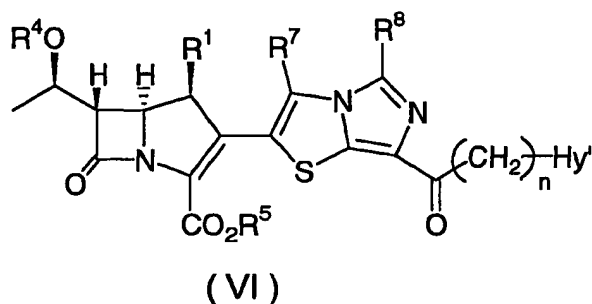
最後に第三工程において、式(VI)の化合物の保護基をその保護基の種類により、一段階或いは複数段階で脱保護反応により除去して、本発明の式(I)の化合物を得ることができる。

この際、保護基の除去のための脱保護反応は、用いた保護基の種類によって異なるが、一般にこの分野の技術で知られている通常の方法に従って行うことができる。酸性条件下でいずれかまたは、全部が脱保護できる場合は、塩酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸、クエン酸等の有機酸、または、塩化アルミニウム等のルイス酸等を用い、また、還元条件下で除去される場合には、各種の触媒による接触還元あるいは、亜鉛、鉄等の金属還元剤を用いることができる。また、R⁴がシリル系保護基(例えば、モノブチルジメチルシリル基、或いは、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基等)の場合は、フッ素イオン試薬(例えば、テトラブチルアンモニウムフルオリド等)を用いることにより、さらには、R⁴がアリルオキシカルボニル基、R⁵がアリル基の場合は、種々のパラジウム錯体(例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等)を用いることにより、容易に除去することができる。

このようにして得られた式(I)の化合物は、結晶化或いは、非イオン性のマクロハイポラスレジンを用いるクロマトグラフィーやセファデックス等を用いるゲル濾過、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー等を用いることにより、単離、精製できる。

また、式(I)の化合物において、Hyが4級アンモニウム原子を有する場合、スキーム2に従って製造することができる。

スキーム2



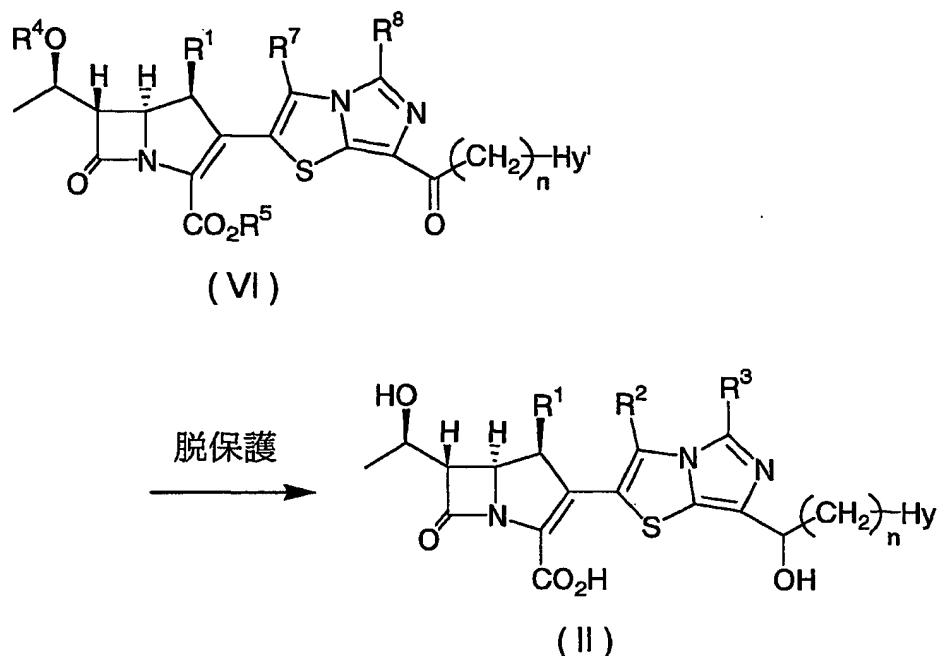
[上記スキーム中、 R^1 および n は式(I)において定義した内容と同義であり、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、および Hy' はスキーム1において定義した内容と同義であり、 R^9 は置換基を有していてもよい低級アルキル基を表し、 Y は適当な脱離基(例えば、Cl, Br, I, $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2CH_3$, $-OSO_2PhCH_3$ 等)を表す。]

即ち、式(VI)の化合物に対して1当量または過剰量の R^9-Y (例えば、メチルヨダイド、カルバモイルメチルヨダイド、メチルトリフルオロメタンスルホネート、ベンジルブロマイド、3-アジドプロピルトリフルオロメタンスルホネート等)を、無溶媒または、単独または混合の不活性溶媒(例えば、アセトニトリル、アセトン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、トルエン、 N,N -ジメチルホルムアミド、 N,N -ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等)中で加え、 $-80^\circ C \sim +60^\circ C$ において、15分から一週間反応させた後、通常の後処理にかけることにより式(VII)の化合物が得られる。

式(VII)の化合物は、式(VI)の化合物と同様の方法で式(I)の化合物へと導くことができる。

本発明による式(II)の化合物は、スキーム3に従って製造することができる。

スキーム 3



〔上記スキーム中で、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 n 、および Hy は式 (I) において定義した内容と同義であり、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、および Hy' はスキーム 1 において定義した内容と同義である。〕

即ち、前述と同様に、式 (VI) の化合物の保護基をその保護基の種類により、一段階或いは複数段階で脱保護反応により除去して、 Hy の種類により、本発明の式 (II) の化合物を得ることができる。

このようにして得られた式 (II) の化合物は、結晶化或いは、非イオン性のマクロハイポラスレジンを用いるクロマトグラフィーやセファデックス等を用いるゲル濾過、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー等を用いることにより、単離、精製できる。

本発明による化合物は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し、幅広く強力な抗菌活性を有しており、かつ、MRSA、PRSP、インフルエンザ菌および β -ラクタマーゼ産生菌に対し強い抗菌力を有している。また、毒性も低く、DHP-1に対しても安定である。従って本発明による化合物は、ヒトを含む動物の各種病原性細菌に起因する感染症の治療に用いることができる。本発明による化合物およびその薬理学上許容される塩を有効成分として含有してなる医薬組成

物は、経口または非経口（例えば、静注、筋注、皮下投与、直腸投与、経皮投与）のいずれかの投与経路で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。

本発明による化合物を有効成分としてなる医薬組成物は、投与経路に応じて適当な剤形とされ、具体的には主として静注、筋注等の注射剤、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、丸剤、細粒剤、トローチ錠等の経口剤、直腸投与剤、油脂性座剤等のいずれかの製剤形態に調整することができる。

これらの製剤は通常用いられている賦形剤、増量剤、結合剤、湿潤化剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、溶解補助剤、防腐剤、矯味矯臭剤、無痛化剤、安定化剤等の製剤用添加剤を用いて常法により製造することができる。

使用可能な無毒性の上記添加剤としては、例えば乳糖、果糖、ブドウ糖、デンプン、ゼラチン、炭酸マグネシウム、合成ケイ酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、またはその塩、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、シロップ、ワセリン、グリセリン、エタノール、プロピレングリコール、クエン酸、塩化ナトリウム、亜硫酸ソーダ、リン酸ナトリウム等が挙げられる。

投与量は、用法、患者の年齢、性別、症状の程度等を考慮して適宜決定されるが、感染症の治療のためには、通常成人1日1人当たり約25mg～2000mg、好ましくは50mg～1000mgの投与量であり、これを1日1回または数回にわけて投与することができる。

実施例

以下、合成例、実施例、試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【合成例1】 7-（ピリジン-3-イル）カルボニル-2-（トリ-n-ブチルスタニル）イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 7-〔（ピリジン-3-イル）ヒドロキシメチル〕イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

7-ヨードイミダゾ[5, 1-b]チアゾール2.50gの乾燥THF50ml溶液を氷冷し、アルゴン雰囲気下、0.93M-臭化メチルマグネシウム/THF溶液11.3mlを加えた。同温度で20分間攪拌した後、ピリジン-3-アルデヒド1.04mlを加え、同温で40分、室温で4時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで5回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール=20：1）で精製し、7-[(ピリジン-3-イル)ヒドロキシメチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール1.925gを得た。

NMR (CDCl₃) δ : 6.05 (1H, s), 6.72 (1H, d, J=4.2 Hz), 7.3-7.4 (2H, m), 7.8-7.9 (1H, m), 7.99 (1H, s), 8.55-8.65 (1H, m), 8.7-8.75 (1H, m)

b) 7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

7-[(ピリジン-3-イル)ヒドロキシメチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール1.02gのジクロロメタン40ml溶液に二酸化マンガン1.0gを加え、室温で5時間攪拌した。反応液をセライト濾過、ジクロロメタンで洗浄し、濾液を減圧濃縮することにより、7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール1.10gを得た。

NMR (CDCl₃) δ : 7.20 (1H, d, J=4.2 Hz), 7.4-7.5 (1H, m), 7.63 (1H, d, J=4.2 Hz), 8.10 (1H, s), 8.75-8.85 (2H, m), 9.7-9.75 (1H, m)

c) 7-(ピリジン-3-イル)カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール520mgのTHF25ml溶液にアルゴン雰囲気下、-60℃でトリ-n-ブチルスタニルクロライド0.841mlおよび1.0N-リチウムビス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液2.95mlを加え、20分攪拌した。-50℃に昇温し、1.0N-リチウムビス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液1.0mlを加え、30分攪拌した。-40℃に昇温し、1.0N-リチウムビス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液0.5mlを加え、30分攪拌した。反応液に塩化アン

モニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1～酢酸エチルのみ）で精製し表題化合物712mgを得た。

NMR (CDCl₃) δ : 0.92 (9H, t, J=7.2 Hz), 1.2–1.3 (6H, m), 1.3–1.45 (6H, m), 1.55–1.65 (6H, m), 7.36 (1H, s), 7.4–7.45 (1H, m), 8.03 (1H, s), 8.75–8.85 (2H, m), 9.65–9.7 (1H, m)

[合成例2] 7-(ピリジン-4-イル)カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 7-[(ピリジン-4-イル)ヒドロキシメチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例1a)と同様にして、7-ヨードイミダゾ[5, 1-b]チアゾール2.50gおよびピリジン-4-アルデヒド1.05mlより、7-[(ピリジン-4-イル)ヒドロキシメチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール1.32gを得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 5.76 (1H, d, J=4.8 Hz), 6.19 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.11 (1H, d, J=4.5 Hz), 7.35–7.45 (2H, m), 7.80 (1H, d, J=4.5 Hz), 8.11 (1H, s), 8.5–8.55 (2H, m)

b) 7-(ピリジン-4-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例1b)と同様にして、7-[(ピリジン-4-イル)ヒドロキシメチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール1.32gより7-(ピリジン-4-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール1.16gを得た。

NMR (CDCl₃) δ : 7.21 (1H, d, J=4.2 Hz), 7.64 (1H, d, J=4.2 Hz), 8.10 (1H, s), 8.3–8.35 (2H, m), 8.8–8.85 (2H, m)

c) 7-(ピリジン-4-イル)カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例1c)と同様にして、7-(ピリジン-4-イル)カルボニルイミダゾ[5,

1-b] チアゾール 1.03 g より表題化合物 1.78 g を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 0.92 (9H, t, J=7.5 Hz), 1.2-1.3 (6H, m), 1.3-1.45 (6H, m), 1.55-1.65 (6H, m), 7.37 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.25-8.3 (2H, m), 8.8-8.85 (2H, m)

[合成例3] 7-(4-メチルチアゾール-5-イル) カルボニル-2-(トリ-*n*-ブチルスタニル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 7-(4-メチルチアゾール-5-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

7-ヨードイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 1.75 g の乾燥 THF 35 ml 溶液を氷冷し、アルゴン雰囲気下、0.9 M-臭化メチルマグネシウム/THF 溶液 8.56 ml を加えた。同温度で 20 分間攪拌した後、4-メチルチアゾール-5-アルデヒド 923 mg を加え、同温で 20 分、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで 5 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られる残渣を、ジクロロメタン 35 ml に溶解した。二酸化マンガン 2.1 g を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液をセライト濾過、ジクロロメタンで洗浄し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン-ヘキサンで再結晶を行うことにより 7-(4-メチルチアゾール-5-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 1.50 g を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 2.88 (3H, s), 7.09 (1H, d, J=4.1 Hz), 7.54 (1H, d, J=4.1 Hz), 8.00 (1H, s), 8.81 (1H, s)

b) 7-(4-メチルチアゾール-5-イル) カルボニル-2-(トリ-*n*-ブチルスタニル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

7-(4-メチルチアゾール-5-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 502 mg、トリ-*n*-ブチルスタニルクロライド 0.598 ml、1.0 N-リチウムビス(トリメチルシリル) アミド/THF 溶液 4.0 ml より、合成例 1c) とほぼ同様の手法により、表題化合物 254 mg を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 0.90 (9H, t, J=7.3 Hz), 1.18 (6H,

m), 1.24 (6H, m), 1.34 (6H, m), 2.93 (3H, s), 7.31 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.84 (1H, s)

[合成例4] 7-[(2S)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 7-[[(2S)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]ヒドロキシメチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例1a)と同様にして、7-ヨードイミダゾ[5, 1-b]チアゾール2.50gおよび(2S)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-アルデヒド2.32gより、7-[[(2S)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]ヒドロキシメチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール2.21gを得た。

NMR (CDCl₃) δ: 1.7-2.3 (4H, m), 3.4-3.6 (2H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 4.87 (1H, d, J=8.7Hz), 5.30 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=4.5Hz), 7.37 (1H, d, J=4.5Hz), 7.56 (2H, d, J=8.7Hz), 7.93 (1H, s), 8.24 (2H, d, J=8.7Hz),

b) 7-[(2S)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例1b)と同様にして、7-[[(2S)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]ヒドロキシメチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール2.21gより、7-[(2S)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール1.79gを得た。

NMR (CDCl₃) δ: 1.9-2.5 (4H, m), 3.55-3.85 (2H, m), 4.9-5.3 (2H, m), 5.45-5.55 (1H, m), 7.05-7.6 (4H, m), 7.9-8.25 (3H, m)

c) 7-[(2S)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-

b] チアゾール

合成例 1 c) と同様にして、7-[(2S)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 2.15 g より、表題化合物 1.82 g を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 0.91 (9H, t, J=7.2 Hz), 1.2-1.3 (6H, m), 1.3-1.4 (6H, m), 1.5-1.7 (6H, m), 1.9-2.5 (4H, m), 3.55-3.85 (2H, m), 4.9-5.3 (2H, m), 5.45-5.55 (1H, m), 7.2-7.55 (3H, m), 7.9-8.25 (3H, m)

[合成例 5] 7-(ピリミジン-5-イル)カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 7-[(ピリミジン-5-イル)ヒドロキシメチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

5-ブロモピリミジン 1.11 g をテトラヒドロフラン 7 ml とジエチルエーテル 14 ml 溶液に溶解し、アルゴン雰囲気下、-78°C で 1.6 N-n-ブチルリチウム/n-ヘキサン溶液 4.56 ml を滴下し 30 分攪拌した。次いで 7-ホルミルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 608 mg/テトラヒドロフラン 16 ml をアルゴン雰囲気下、-78°C で滴下した。同温で 30 分間攪拌した後、室温まで昇温し、酢酸エチル 70 ml を加え、半飽和食塩水で 2 回、飽和食塩水で 1 回有機層を洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=40/1~25/1~10/1)にて精製し 7-[(ピリミジン-5-イル)ヒドロキシメチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾールを 398 mg 得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 5.88 (1H, d, J=4.6 Hz), 6.33 (1H, d, J=4.6 Hz), 7.15 (1H, d, J=4.2 Hz), 7.81 (1H, d, J=4.2 Hz), 8.11 (1H, s), 8.79 (2H, s), 9.09 (1H, s)

b) 7-(ピリミジン-5-イル)カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

7-[(ピリミジン-5-イル)ヒドロキシメチル]イミダゾ[5,1-b]チアゾール398mgと二酸化マンガン400mgから合成例1b)とほぼ同様の方法によりケトン体を217mg得た。ケトン体46mgとトリ-n-ブチルスタニルクロライド0.124mlおよび1.0N-リチウムビス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液0.900mlから合成例1c)とほぼ同様の方法により7-(ピリミジン-5-イル)カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル)イミダゾ[5,1-b]チアゾールを68mg得た。

NMR (CDCl₃) δ : 0.92 (9H, t, J=7.3Hz), 1.25-1.33 (6H, m), 1.36-1.49 (6H, m), 1.53-1.62 (6H, m), 7.38 (1H, t, J=7.1Hz), 8.04 (1H, s), 9.34 (1H, s), 9.78 (1H, s)

[合成例6] 7-(チオフエン-2-イル)カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル)イミダゾ[5,1-b]チアゾール

a) 7-(チオフエン-2-イル)カルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

7-ヨードイミダゾ[5,1-b]チアゾール1.50g、チオフエン-2-アルデヒド0.561mlより、合成例3a)の手法に従い、7-(チオフエン-2-イル)カルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾール1.37gを得た。

NMR (CDCl₃) δ : 6.98 (1H, d, J=4.1Hz), 7.05 (1H, m), 7.44 (1H, d, J=4.1Hz), 7.53 (1H, m), 7.90 (1H, s), 8.50 (1H, m)

b) 7-(チオフエン-2-イル)カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル)イミダゾ[5,1-b]チアゾール

7-(チオフエン-2-イル)カルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾール550mg、トリ-n-ブチルスタニルクロライド0.701ml、1.0N-リチウムビス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液3.6mlより、合成例1c)とほぼ同様の手法により、表題化合物923mgを得た。

NMR (CDCl₃) δ : 0.85 (9H, t, J=7.3Hz), 1.04 (6H, m), 1.11 (6H, m), 1.42 (6H, m), 7.03 (1H, m), 7.18 (1H, s), 7.48 (1H, m), 7.95 (1H, s), 8.47 (1

H, s)

[合成例7] 7-[5-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシメチル)ピリジン-3-イル]カルボニル-2-(トリ-*n*-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-*b*]チアゾール

a) 7-[[5-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシメチル)ピリジン-3-イル]ヒドロキシメチル]イミダゾ[5, 1-*b*]チアゾール

アルゴン雰囲気下、5-ブロモ-3-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシメチル)ピリジン2.49 gの乾燥ジエチルエーテル溶液25 mlを-85℃に冷却し、1.57 N-*n*-ブチルリチウム/ヘキサン溶液5.56 mlを10分かけて滴下した。同温度で30分攪拌した後、7-ホルミルイミダゾ[5, 1-*b*]チアゾール881 mgの乾燥THF 20 ml溶液を加え、同温度でさらに30分間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、7-[[5-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシメチル)ピリジン-3-イル]ヒドロキシメチル]イミダゾ[5, 1-*b*]チアゾール803 mgを得た。

NMR (CDCl₃) δ : 0.07 (6H, s), 0.99 (9H, s), 4.76 (2H, s), 6.02 (1H, s), 6.71 (1H, d, $J=4.1$ Hz), 7.32 (1H, d, $J=4.1$ Hz), 7.77 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.55 (1H, m), 8.61 (1H, m)

b) 7-[5-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシメチル)ピリジン-3-イル]カルボニルイミダゾ[5, 1-*b*]チアゾール

7-[[5-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシメチル)ピリジン-3-イル]ヒドロキシメチル]イミダゾ[5, 1-*b*]チアゾール803 mgのジクロロメタン10 ml溶液に二酸化マンガン1.43 gを加え、室温で16時間攪拌した。反応液をセライト濾過、ジクロロメタンで洗浄し、濾液を減圧濃縮することにより、7-[5-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシメチル)ピリジン-3-イル]カルボニルイミダゾ[5, 1-*b*]チアゾール712 mgを得た。

NMR (CDCl₃) δ : 0.10 (6H, s), 0.94 (9H, s), 4.85

(2H, s), 7.16 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 8.08 (1H, s), 8.72 (1H, m), 8.76 (1H, m), 9.60 (1H, m)

c) 7-[5-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシメチル)ピリジン-3-イル]カルボニル-2-(トリ-*n*-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-*b*]チアゾール

7-[5-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシメチル)ピリジン-3-イル]カルボニルイミダゾ[5, 1-*b*]チアゾール712mg、トリ-*n*-ブチルスタニルクロライド0.572mlおよび1.0N-リチウムビス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液2.9mlより、合成例1c)とほぼ同様の手法により、表題化合物926mgを得た。

NMR (CDCl₃) δ : 0.10 (6H, s), 0.98 (9H, t, $J=7.2$ Hz), 1.00 (9H, s), 1.18 (6H, m), 1.32 (6H, m), 1.54 (6H, m), 4.85 (2H, s), 7.31 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.72 (2H, m), 9.58 (1H, m)

[合成例8] 7-(6-メチルピリジン-3-イル)カルボニル-2-(トリ-*n*-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-*b*]チアゾール

a) 7-(6-メチルピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-*b*]チアゾール

7-ヨードイミダゾ[5, 1-*b*]チアゾール1.10g、2-メチルピリジン-5-アルデヒド532mgより、合成例3a)の手法に従い、7-(6-メチルピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-*b*]チアゾール885mgを得た。

NMR (CDCl₃) δ : 2.51 (3H, s), 7.02 (1H, d, $J=4.1$ Hz), 7.18 (1H, m), 7.50 (1H, d, $J=4.1$ Hz), 7.97 (1H, s), 8.61 (1H, m), 9.48 (1H, m)

b) 7-(6-メチルピリジン-3-イル)カルボニル-2-(トリ-*n*-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-*b*]チアゾール

7-(6-メチルピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-*b*]チア

ゾール 447 mg、トリ-*n*-ブチルスタニルクロライド 0.552 ml、1.0 N-リチウムビス(トリメチルシリル)アミド/THF 溶液 3.2 ml より、合成例 1 c) とほぼ同様の手法により、表題化合物 606 mg を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 0.85 (9H, t, $J=7.3$ Hz), 1.10 (6H, m), 1.20 (6H, m), 1.43 (6H, m), 2.46 (3H, s), 7.16 (1H, m), 7.20 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.57 (1H, m), 9.40 (1H, m)

[合成例 9] 7-(5-メチルチオピリジン-3-イル)カルボニル-2-(トリ-*n*-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-*b*]チアゾール

a) 7-[(5-メチルチオピリジン-3-イル)ヒドロキシメチル]イミダゾ[5, 1-*b*]チアゾール

3-ブロモ-5-メチルチオピリジン 204 mg、1.6 N-*n*-ブチルリチウム/*n*-ヘキサン 溶液 0.656 ml と 7-ホルミルイミダゾ[5, 1-*b*]チアゾール 102 mg から合成例 5 a) とほぼ同様の方法により 7-[(5-メチルチオピリジン-3-イル)ヒドロキシメチル]イミダゾ[5, 1-*b*]チアゾールを 119 mg 得た。

NMR (DMSO-*d*₆) δ : 2.49 (3H, s), 5.78 (1H, d, $J=4.6$ Hz), 6.13 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 7.11 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 7.67 (1H, s), 7.80 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 8.10 (1H, s), 8.36 (2H, s)

b) 7-(5-メチルチオピリジン-3-イル)カルボニル-2-(トリ-*n*-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-*b*]チアゾール

7-[(5-メチルチオピリジン-3-イル)ヒドロキシメチル]イミダゾ[5, 1-*b*]チアゾール 430 mg と二酸化マンガン 320 mg から合成例 1 b) とほぼ同様の方法によりケトン体を 408 mg 得た。ケトン体 138 mg、トリ-*n*-ブチルスタニルクロライド 0.300 ml と 1.0 N-リチウムビス(トリメチルシリル)アミド/THF 溶液 2.25 ml から合成例 1 c) とほぼ同様の方法により 7-(5-メチルチオピリジン-3-イル)カルボニル-2-(トリ-*n*-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-*b*]チアゾールを 179 mg 得た。

NMR (CDCl₃) δ : 0.93 (9H, t, $J=7.3$ Hz), 1.15–1.23 (6H, m), 1.27–1.35 (6H, m), 1.56–1.64 (6H, m), 7.35 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 8.02 (1H, s), 8.64 (2H, s), 9.51 (1H, s)

【合成例10】 7-(キノリン-3-イル)カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 7-[(キノリン-3-イル)ヒドロキシメチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

7-ヨードイミダゾ[5, 1-b]チアゾール0.25g、0.93M-臭化メチルマグネシウム/テトラヒドロフラン溶液1.17ml、3-キノリンカルボキシアルデヒド173mgから合成例1a)とほぼ同様の方法により、7-[(キノリン-3-イル)ヒドロキシメチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾールを203mg得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 6.01 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 6.26 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 7.09 (1H, d, $J=4.1$ Hz), 7.58 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.71 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.80 (1H, d, $J=4.1$ Hz), 8.00 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 8.10 (1H, s), 8.90 (1H, s)

b) 7-(キノリン-3-イル)カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

7-[(キノリン-3-イル)ヒドロキシメチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール577mgと二酸化マンガン421mgから合成例1b)とほぼ同様の方法によりケトン体を327mg得た。ケトン体64mg、トリ-n-ブチルスタニルクロライド0.140mlと1.0N-リチウムビス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液1.50mlから合成例1c)とほぼ同様の方法により7-(キノリン-3-イル)カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾールを73mg得た。

NMR (CDCl₃) δ : 0.93 (9H, t, $J=7.3$ Hz), 1.14–1.24 (6H, m), 1.33–1.42 (6H, m), 1.61–1.68 (6H,

m), 7.38 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.61 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.81 (1H, m), 8.03 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.07 (1H, s), 8.16 (1H, d, J=8.6 Hz), 9.57 (1H, s), 9.84 (1H, s)

[合成例11] 7-([3, 3']ピビリジニル-5-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 7-[(5-ブロモピリジン-3-イル)ヒドロキシメチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

7-ヨードイミダゾ[5, 1-b]チアゾール2.50g、0.93M-臭化メチルマグネシウム/テトラヒドロフラン溶液12.2ml、3-ブロモ-5-ホルミルピリジン2.05gから合成例1a)とほぼ同様の方法により、7-[(5-ブロモピリジン-3-イル)ヒドロキシメチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾールを2.77g得た。

NMR (CDCl₃) δ : 4.86 (1H, s), 6.04 (1H, s), 6.74 (1H, d, J=4.2 Hz), 7.35 (1H, d, J=4.4 Hz), 7.97 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.62 (2H, s)

b) 7-([3, 3']ピビリジニル-5-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

7-[(5-ブロモピリジン-3-イル)ヒドロキシメチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール2.77gと二酸化マンガン2.00gから合成例1b)とほぼ同様の方法によりケトン体を1.96g得た。ケトン体616mgをN,N-ジメチルホルムアミド20mlに溶解し、アルゴン雰囲気下、室温でジエチル(3-ピリジル)ボラン588mg、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(0)232mg、炭酸カリウム552mgを加え、90℃で2時間30分間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル200mlを加え、水80mlで4回、飽和食塩水で1回有機層を洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1~10/1)にて精製し7-([3, 3']ピビリジニル-5-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾールを428mg得た。

NMR (CDCl₃) δ : 7.21 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.45 (1H, m), 7.65 (1H, d, J=4.1 Hz), 8.00 (1H, m), 8.11 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=4.9 Hz), 8.95 (1H, s), 9.05 (1H, s), 9.08 (1H, s), 9.76 (1H, s)

[合成例 12] 7-(5-フェニルピリジン-3-イル)カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 7-(5-フェニルピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

7-[(5-ブロモピリジン-3-イル)ヒドロキシメチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール 2.77 g と二酸化マンガン 2.00 g から合成例 1 b) とほぼ同様の方法によりケトン体を 1.96 g 得た。ケトン体 308 mg、フェニルボロン酸 240 mg、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(0) 116 mg、炭酸カリウム 276 mg から合成例 11 b) とほぼ同様の方法により 7-(5-フェニルピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾールを 285 mg 得た。

NMR (CDCl₃) δ : 7.20 (1H, d, J=4.1 Hz), 7.45-7.53 (3H, m), 7.64 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.65-7.70 (2H, m), 8.10 (1H, s), 9.01 (2H, s), 9.72 (1H, s)

b) 7-(5-フェニルピリジン-3-イル)カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

7-(5-フェニルピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 275 mg とトリ-n-ブチルスタニルクロライド 0.330 ml および 1.0N-リチウムビス(トリメチルシリル)アミド/THF 溶液 1.80 ml から合成例 1 c) とほぼ同様の方法により 7-(5-フェニルピリジン-3-イル)カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾールを 297 mg 得た。

NMR (CDCl₃) δ : 0.93 (9H, t, J=7.3 Hz), 1.15-1.22 (6H, m), 1.28-1.34 (6H, m), 1.59-1.64 (6H,

m), 7.37 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.41–7.45 (3H, m), 7.67–7.70 (2H, m), 8.03 (1H, s), 8.99 (2H, m), 9.69 (1H, s)

[合成例13] 7-(チアゾール-5-イル)カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 7-(チアゾール-5-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 7-ヨードイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 265 mg、チアゾール-5-アルデヒド 119 mg より、合成例3a)の手法に従い、7-(チアゾール-5-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 187 mg を得た。

NMR (CDCl₃) δ: 7.18 (1H, d, J=4.1 Hz), 7.62 (1H, d, J=4.1 Hz), 8.10 (1H, s), 9.03 (1H, s), 9.33 (1H, s)

b) 7-(チアゾール-5-イル)カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

7-(チアゾール-5-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 187 mg、トリ-n-ブチルスタニルクロライド 0.235 ml、1.0N-リチウムビス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液 1.2 ml より、合成例1c) とほぼ同様の手法により、表題化合物 260 mg を得た。

NMR (CDCl₃) δ: 0.90 (9H, t, J=7.3 Hz), 1.22 (6H, m), 1.35 (6H, m), 1.58 (6H, m), 7.38 (1H, s), 8.02 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.28 (1H, s)

[合成例14] 7-[(2S, 4R)-4-t-ブチルジメチルシリルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 7-[[(2S, 4R)-4-t-ブチルジメチルシリルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]ヒドロキシメチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例1a)と同様にして、7-ヨードイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 3.39 g および (2S, 4R)-4-t-ブチルジメチルシリルオキシ-1-(4-

ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-2-アルデヒド 4.61 g より、
7-[[(2S, 4R) -4-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-2-イル] ヒドロキシメチル] イミダゾ [5, 1-*b*] チアゾール 4.18 g を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 0.01 (6H, s), 0.82 (9H, s), 1.7-2.3 (2H, m), 3.35-3.7 (2H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 4.3-4.4 (1H, m), 4.85-4.95 (1H, m), 5.26 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 5.37 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 5.45-5.5 (1H, m), 6.82 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 7.54 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.92 (1H, s), 8.24 (2H, d, $J=8.1$ Hz),

b) 7-[(2S, 4R) -4-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-2-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-*b*] チアゾール

合成例 1 b) と同様にして、7-[[(2S, 4R) -4-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-2-イル] ヒドロキシメチル] イミダゾ [5, 1-*b*] チアゾール 4.18 g より、7-[(2S, 4R) -4-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-2-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-*b*] チアゾール 3.89 g を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 0.08 (6H, s), 0.89 (9H, s), 2.1-2.2 (1H, m), 2.3-2.5 (1H, m), 3.5-3.6 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 4.85-5.35 (2H, m), 5.5-5.7 (1H, m), 7.1-7.15 (1H, m), 7.2-7.55 (3H, m), 7.85-8.2 (3H, m)

c) 7-[(2S, 4R) -4-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル-2-(トリ-*n*-ブチルスタニル) イミダゾ [5, 1-*b*] チアゾール

合成例 1 c) と同様にして、7-[(2S, 4R) -4-*t*-ブチルジメチルシ

リルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール725mgより、表題化合物707mgを得た。

NMR (CDCl₃) δ : 0.07 (6H, s) 0.8-1.0 (18H, m), 1.1-1.4 (12H, m), 1.5-1.7 (6H, m), 2.1-2.25 (1H, m), 2.35-2.45 (1H, m), 3.45-3.6 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.5-4.6 (1H, m), 4.9-5.3 (2H, m), 5.5-5.7 (1H, m), 7.2-7.55 (3H, m), 7.8-8.25 (3H, m)

[合成例15] 7-[5-(モルフォリン-4-イル)メチルピリジン-3-イル]ヒドロキシメチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

4-(5-ブロモピリジン-3-イル)メチルモルホリン1.05g、1.59N-n-ブチルリチウム/n-ヘキサン溶液2.70mlと7-ホルミルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール426mgから合成例5a)とほぼ同様の方法により、7-[5-(モルフォリン-4-イル)メチルピリジン-3-イル]ヒドロキシメチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾールを384mg得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.46 (4H, t, J=4.6Hz), 3.54 (2H, s), 3.69 (4H, t, J=4.6Hz), 6.05 (1H, s), 6.71 (1H, d, J=4.2Hz), 7.34 (1H, d, J=4.2Hz), 7.85 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.61 (1H, s)

[合成例16] 7-[5-(2-アジドエチルチオ)ピリジン-3-イル]カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール
a) 7-[5-(2-アジドエチルチオ)ピリジン-3-イル]カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

7-ヨードイミダゾ[5, 1-b]チアゾール650g、3-(2-アジドエチルチオ)ピリジン-5-アルデヒド570mgより、合成例3a)の手法に従い、7-[5-(2-アジドエチルチオ)ピリジン-3-イル]カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール667mgを得た。

NMR (CDCl₃) δ : 3.19 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.56 (2H, t, J=7.2 Hz), 7.20 (1H, d, J=4.1 Hz), 7.65 (1H, d, J=4.1 Hz), 8.10 (1H, s), 8.76 (1H, m), 8.91 (1H, m), 9.56 (1H, m)

b) 7-[5-(2-アジドエチルチオ)ピリジン-3-イル]カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

7-[5-(2-アジドエチルチオ)ピリジン-3-イル]カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 667 mg、トリ-n-ブチルスタニルクロライド 0.603 ml、1.0N-リチウムビス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液 3.7 mlより、合成例1c)とほぼ同様の手法により、表題化合物 857 mgを得た。
NMR (CDCl₃) δ : 0.90 (9H, t, J=7.3 Hz), 1.24 (6H, m), 1.38 (6H, m), 1.58 (6H, m), 3.18 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.57 (2H, t, J=7.2 Hz), 7.38 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.76 (1H, m), 8.86 (1H, m), 9.56 (1H, m)

[合成例17] 7-[(2S, 4S)-4-アジド-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 7-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシー-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

7-[(2S, 4R)-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール 1.15 gを1.6N塩酸/メタノール溶液 10 mlに溶解し、氷冷下30分間攪拌した。反応液に炭酸カリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去することにより、7-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシー-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾールを 853 mg得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.90 (1H, m), 2.22 (1H, m), 2.52

(1H, m), 3.66–3.78 (1H, m), 3.88 (1H, m), 4.59 (1H, br s), 4.88–5.31 (2H, m), 5.66–5.72 (1H, m), 7.13 (1H, m), 7.22–7.57 (1H, m), 7.91–8.23 (1H, m)

b) 7-[(2S, 4R)-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

氷冷化7-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール850mgをジクロロメタン20ml、DMF7mlに溶解した。トリエチルアミン0.425ml、メタンスルホニルクロライド0.19mlを加え30分間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、食塩水で2回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去することにより、7-[(2S, 4R)-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾールの粗精製物を734mg得た。

c) 7-[(2S, 4S)-4-アジド-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

7-[(2S, 4R)-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール552mgのDMF溶液5mlにアジ化ナトリウム87mgを加え、100℃で13時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、食塩水で3回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去することにより、7-[(2S, 4S)-4-アジド-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾールの粗精製物を474mg得た。

d) 7-[(2S, 4S)-4-アジド-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

7-[(2S, 4S)-4-アジド-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 585 mg、トリ-n-ブチルスタニルクロライド 0.396 ml、1.0N-リチウムビス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液 2.8 mlより、合成例1c)とほぼ同様の手法により、表題化合物 321 mgを得た。

NMR (CDCl₃) δ : 0.92 (9H, t, J=7.3 Hz), 1.24 (6H, m), 1.35 (6H, m), 1.56 (6H, m), 2.31 (1H, m), 2.80 (1H, m), 3.66 (1H, m), 4.20 (1H, m), 4.95-5.31 (2H, m), 5.39-5.52 (1H, m), 7.29 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.88-7.98 (3H, m), 8.23 (1H, m)

[実施例1] (1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-[7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム (化合物番号1)

a) (1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-[7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル

(1R, 3R, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-オキソ-1-カルバベナム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル 474 mgの乾燥アセトニトリル 13 ml 溶液に、アルゴン雰囲気下、-30℃で、N,N-ジイソプロピルエチルアミン 0.343 ml、次いで無水トリフルオロメタンスルホン酸 0.218 mlを滴下した。同温で30分間攪拌した後、酢酸エチル 30 mlを加え、半飽和食塩水、半飽和食塩水と1N-塩酸水の混合溶液 (pH 1.1)、半飽和食塩水と飽和重曹水の混合溶液 (pH 8.9)、半飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を乾燥N-メチルピロリジノン 6 mlに溶解し、トリ-2-フリルホスフィン 37 mg、塩化亜鉛 343 mg、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) 37 mg、および7-(ピリジン-3-イル)カルボニル-2-(トリ-

n-ブチルスタニル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール 712 mg を加え、アルゴン雰囲気下、50℃で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 30 ml、半飽和重曹水 15 ml を加えて攪拌し、不溶物を濾去した。濾液の有機層を分離し、半飽和食塩水 20 ml で3回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=20:1~10:1) で精製することにより、(1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-[7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル]-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 4-ニトロベンジル 388 mg を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.19 (3H, d, J=6.0 Hz), 1.24 (3H, d, J=7.5 Hz), 3.45 (1H, dd, J₁=6.3 Hz, J₂=3.0 Hz), 3.7-3.85 (1H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 4.68 (1H, dd, J₁=9.9 Hz, J₂=3.0 Hz), 5.17 (1H, d, J=5.4 Hz), 5.41 (1H, d, J=13.8 Hz), 5.55 (1H, d, J=13.7 Hz), 7.55-7.65 (1H, m), 7.74 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.22 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.47 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.65-8.75 (1H, m), 8.75-8.8 (1H, m), 9.55-9.6 (1H, m)

b) (1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-[7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル]-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム

(1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-[7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル]-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 4-ニトロベンジル 128.5 mg を THF 6.7 ml、1/15 M-リン酸ナトリウムバッファー (pH 6.6) 6.7 ml に溶解し、10% Pd-C 130 mg を加えた。反応容器を水素で置換し、室温にて2時間攪拌した。セライト上で触媒を濾去し、水で洗浄した。濾液を酢酸エチルで洗浄後、約 2 ml まで減圧濃縮し、コスモシール 40 C₁₈-PREP (5%メタノール水) のカラムクロマトグラフィーで精製し、表題

化合物40. 9mgを得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.80ppm) : 1.15 (3H, d, J=7.2 Hz), 1.33 (3H, d, J=6.3 Hz), 3.45-3.6 (2H, m), 4.2-4.35 (2H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.91 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.25-8.3 (1H, m), 8.5-8.55 (1H, m), 8.85-8.9 (1H, m)

実施例1と同様にして、化合物番号33, 36, 37, 43, 45, 46, 47, 49, 50, 56, 57, 65, 66, 71, 73, 74, 88, 89, 96, 97, 98, 101, 107, 115, 118, 119, 124, 160, 165, 172の化合物を合成した。

【実施例2】 (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - (1 - カルバモイルメチルピリジニウム - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩) (化合物番号2)

a) ヨウ化 (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - (1 - カルバモイルメチルピリジニウム - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸4 - ニトロベンジル

(1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (ピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸4 - ニトロベンジル 105.5mgをアセトニトリル2mlに懸濁し、2 - ヨードアセトアミド340mgを加え、50℃で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチル5mlを加え、不溶物を濾取することにより、ヨウ化 (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - (1 - カルバモイルメチルピリジニウム - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸4 - ニトロベンジル 157mgを得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.20 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.25

(3H, d, $J=7.2$ Hz), 3.47 (1H, dd, $J_1=6.0$ Hz, $J_2=3.3$ Hz), 3.75–3.85 (1H, m), 4.0–4.1 (1H, m), 4.38 (1H, dd, $J_1=10.2$ Hz, $J_2=3.3$ Hz), 5.42 (1H, d, $J=13.8$ Hz), 5.5–5.6 (3H, m), 7.7–7.8 (3H, m), 8.08 (1H, br s), 8.22 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 8.3–8.4 (1H, m), 8.57 (1H, s), 8.69 (1H, s), 9.15–9.2 (1H, m), 9.55–9.6 (1H, m), 9.76 (1H, s)

b) (1S, 5R, 6S)–2–[7–(1–カルバモイルメチルピリジニウム–3–イル)カルボニルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル]–6–((1R)–1–ヒドロキシエチル)–1–メチル–1–カルバベン–2–エム–3–カルボキシレート (分子内塩)

実施例1b)と同様にして、ヨウ化(1S, 5R, 6S)–2–[7–(1–カルバモイルメチルピリジニウム–3–イル)カルボニルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル]–6–((1R)–1–ヒドロキシエチル)–1–メチル–1–カルバベン–2–エム–3–カルボン酸4–ニトロベンジル145mgより表題化合物31.5mgを得た。

NMR (D_2O) δ (HOD=4.80 ppm): 1.16 (3H, d, $J=7.5$ Hz), 1.33 (3H, d, $J=6.0$ Hz), 3.4–3.55 (2H, m), 4.15–4.35 (2H, m), 5.65 (2H, s), 7.89 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.1–8.2 (1H, m), 8.85–8.95 (1H, m), 9.15–9.2 (1H, m), 9.58 (1H, s)

実施例2と同様にして、化合物番号38, 42, 44, 52, 75, 76, 77, 78, 84, 108, 116, 120, 122, 128, 138, 139, 140, 145, 153, 166, 167, 168の化合物を合成した。

[実施例3] (1S, 5R, 6S)–2–[7–(1–ベンジルピリジニウム–3–イル)カルボニルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル]–6–((1R)–1–ヒドロキシエチル)–1–メチル–1–カルバベン–2–エム–3–カルボキシレート (分子内塩) (化合物番号3)

a) 臭化(1S, 5R, 6S)–2–[7–(1–ベンジルピリジニウム–3–イ

ル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -6- ((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル

(1S, 5R, 6S) -6- ((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-2-[7-(ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル
 78. 1mgをアセトニトリル1.5mlに懸濁し、ベンジルプロマイド0.032mlを加え、室温で10時間攪拌した。反応液を減圧濃縮することにより、臭化(1S, 5R, 6S) -2-[7-(1-ベンジルピリジニウム-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -6- ((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルを得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.19 (3H, d, J=6.0Hz), 1.24 (3H, d, J=6.9Hz), 3.45-3.5 (1H, m), 3.75-3.9 (1H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 4.35-4.4 (1H, m), 5.15-5.2 (1H, m), 5.41 (1H, d, J=13.8Hz), 6.01 (2H, s), 7.25-7.65 (5H, m), 7.74 (2H, d, J=8.7Hz), 8.21 (2H, d, J=8.7Hz), 8.3-8.4 (1H, m), 8.54 (1H, s), 8.67 (1H, s), 9.3-9.4 (1H, m), 9.45-9.55 (1H, m), 9.98 (1H, s)

b) (1S, 5R, 6S) -2-[7-(1-ベンジルピリジニウム-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -6- ((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩)

実施例1b)と同様にして、a)で得られた臭化(1S, 5R, 6S) -2-[7-(1-ベンジルピリジニウム-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -6- ((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルの全量より表題化合物5.6mgを得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.80 ppm) : 1.0–1.15 (3H, m), 1.30 (3H, d, J=6.0 Hz), 3.35–3.5 (2H, m), 4.1–4.3 (2H, m), 5.86 (2H, s), 7.4–7.6 (5H, m), 7.85–8.1 (3H, m), 8.8–9.0 (2H, m), 9.6–9.7 (1H, m)

[実施例4] (1S, 5R, 6S)–2–[7–[1–(3–アミノプロピル)ピリジニウム–3–イル]カルボニルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル]–6–((1R)–1–ヒドロキシエチル)–1–メチル–1–カルバベン–2–エム–3–カルボキシレート (分子内塩、塩酸塩) (化合物番号4)

a) トリフルオロメタンスルホン酸 (1S, 5R, 6S)–2–[7–[1–(3–アジドプロピル)ピリジニウム–3–イル]カルボニルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル]–6–((1R)–1–ヒドロキシエチル)–1–メチル–1–カルバベン–2–エム–3–カルボン酸4–ニトロベンジル

アルゴン雰囲気下3–アジド–1–プロパノール60mgをジクロロメタン3mlに溶解し、–60℃に冷却した。2, 6–ルチジン0.076ml、トリフルオロメタンスルホン酸無水物0.015mlを加え、20分間攪拌した。反応液に水を加えジクロロメタンで抽出し、食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶分を濾過した後、(1S, 5R, 6S)–6–((1R)–1–ヒドロキシエチル)–1–メチル–2–[7–(ピリジン–3–イル)カルボニルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル]–1–カルバベン–2–エム–3–カルボン酸4–ニトロベンジル310mgを加え、室温で3時間攪拌した。反応液をジエチルエーテル30mlに滴下し、濾取することにより、トリフルオロメタンスルホン酸 (1S, 5R, 6S)–2–[7–[1–(3–アジドプロピル)ピリジニウム–3–イル]カルボニルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル]–6–((1R)–1–ヒドロキシエチル)–1–メチル–1–カルバベン–2–エム–3–カルボン酸4–ニトロベンジル452mgを得た。

NMR (アセトン–d₆) δ : 1.27 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.34 (3H, d, J=7.3 Hz), 2.52 (2H, m), 3.47 (1H, dd, J₁=6.4 Hz, J₂=3.0 Hz), 3.67 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.

8.1 (1H, m), 4.18 (1H, m), 4.27 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 4.47 (1H, dd, $J_1=10.0$ Hz, $J_2=3.0$ Hz), 5.11 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 5.37 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 5.57 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 7.78 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.18 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.47 (1H, s), 8.59 (1H, s), 9.39 (1H, m), 9.64 (1H, m), 10.15 (1H, s)
 b) (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [1 - (3-アミノプロピル) ピリジニウム-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩、塩酸塩)

実施例1b)と同様にして、トリフルオロメタンスルホン酸 (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [1 - (3-アジドプロピル) ピリジニウム-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル 450mgより反応を行い、コスモシール40C₁₈-PREP (10%メタノール水) のカラムクロマトグラフィーで先に溶出する成分を分取し、アンバーリスト (A-26) のカラムクロマトグラフィー (水) によりイオン交換を行い、表題化合物38mgを得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.65 ppm) : 1.09 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.18 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 2.46 (2H, m), 3.14 (2H, m), 3.32-3.41 (2H, m), 4.06 (1H, dd, $J_1=9.0$ Hz, $J_2=2.6$ Hz), 4.13 (1H, m), 7.91 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.14 (1H, m), 8.98 (1H, m), 9.12 (1H, m), 9.67 (1H, s)

実施例4と同様にして、化合物番号32, 62, 64, 70, 82, 86, 87, 90, 91, 99, 103, 121, 129, 130, 131, 135, 136, 137, 141, 142, 144, 146, 147, 149, 150, 151, 152, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 161, 162, 163, 164, 170; 171, 174, 175の化合物を合成した。

[実施例5] (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [1 - (3-アミノプロピル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリジン-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 (化合物番号5).

実施例4b) のコスモシール40C₁₈-PREP (10%メタノール水) のカラムクロマトグラフィーにおいて、後から溶出する成分を分取し、表題化合物14mgを得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.65ppm) : 1.13 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.21 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.78 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.23 (2H, m), 2.95 (2H, m), 3.19 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.38-3.50 (2H, m), 4.13-4.21 (2H, m), 7.82 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.25 (1H, s)

[実施例6] (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-2 - [7 - (1-メチルピリジニウム-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩) (化合物番号6)

a) トリフルオロメタンスルホン酸 (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-2 - [7 - (1-メチルピリジニウム-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル

(1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-2 - [7 - (ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル 240mgをジクロロメタン10mlに懸濁し、トリフルオロメタンスルホン酸メチル0.047mlを加え、室温で20分間攪拌した。反応液を減圧濃縮することにより、トリフルオロメタンスルホン酸 (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-2 - [7 - (1-メチルピリジニウム-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 1-カルバ

ベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル333mgを得た。

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.19 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.25 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 3.47 (1H, dd, $J_1=6.0$ Hz, $J_2=3.0$ Hz), 3.79 (1H, m), 4.06 (1H, m), 4.38 (1H, dd, $J_1=10$ Hz, $J_2=2.9$ Hz), 4.47 (3H, s), 5.17 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 5.42 (1H, d, $J=13.6$ Hz), 5.55 (1H, d, $J=13.6$ Hz), 7.76 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 8.22 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 8.32 (1H, m), 8.56 (1H, s), 8.67 (1H, s), 9.16 (1H, m), 9.47 (1H, m), 9.78 (1H, s)

b) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-2- [7- (1-メチルピリジニウム-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩)

実施例1b)と同様にして、トリフルオロメタンスルホン酸 (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-2- [7- (1-メチルピリジニウム-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル333mgより表題化合物36mgを得た。

NMR (D_2O) δ (HOD=4.65 ppm): 1.08 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.20 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 3.33-3.41 (2H, m), 4.08 (1H, dd, $J_1=9.3$ Hz, $J_2=2.7$ Hz), 4.14 (1H, m), 4.40 (3H, s), 7.87 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.83 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.51 (1H, s)

実施例6と同様にして、化合物番号39, 41, 51, 59, 112, 127の化合物を合成した。

[実施例7] (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-2- [7- (ピリジン-4-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-

b] チアゾール-2-イル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム (化合物番号7)

a) (1S, 5R, 6S) -6- ((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-2-[7-(ピリジン-4-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル

実施例1 a)と同様にして、(1R, 3R, 5R, 6S) -6- ((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-2-オキソ-1-カルバペナム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル 1.33 gおよび7-(ピリジン-4-イル) カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール 2.00 gより、(1S, 5R, 6S) -6- ((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-2-[7-(ピリジン-4-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル 1.23 gを得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.34 (3H, d, J=7.2 Hz), 1.41 (3H, d, J=6.3 Hz), 3.41 (1H, dd, J₁=6.6 Hz, J₂=3.0 Hz), 3.5-3.6 (1H, m), 4.3-4.4 (1H, m), 4.40 (1H, dd, J₁=9.6 Hz, J₂=3.0 Hz), 5.29 (1H, d, J=13.5 Hz), 5.54 (1H, d, J=13.5 Hz), 7.69 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.09 (1H, s), 8.25 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.3-8.35 (2H, m), 8.57 (1H, s), 8.8-8.85 (2H, m)

b) (1S, 5R, 6S) -6- ((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-2-[7-(ピリジン-4-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム

実施例1 b)と同様にして、(1S, 5R, 6S) -6- ((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-2-[7-(ピリジン-4-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル 290 mgより表題化合物 74.4 mgを得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.80 ppm) : 1.16 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.34 (3H, d, J=6.3 Hz), 3.4-3.6 (2H, m), 4.2-4.35 (2H, m), 7.7-7.8 (2H, m), 7.96 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.5-8.6 (2H, m)

【実施例8】 (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - (1-カルバモイルメチルピリジニウム-4-イル) (ヒドロキシ) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩) (ジアステレオマー混合物)

(化合物番号8)

a) ヨウ化 (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - (1-カルバモイルメチルピリジニウム-4-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル

実施例2a)と同様にして、(1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-2 - [7 - (ピリジン-4-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル 327mgよりヨウ化 (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - (1-カルバモイルメチルピリジニウム-4-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル 426mgを得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.20 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.25 (3H, d, J=7.5 Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.7-3.9 (1H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 4.35-4.4 (1H, m), 5.42 (1H, d, J=13.5 Hz), 5.50 (2H, s), 5.55 (1H, d, J=13.5 Hz), 7.7-7.8 (3H, m), 8.08 (1H, s), 8.22 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.54 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.8-8.9 (2H, m), 9.1-9.2 (2H, m)

b) (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - (1-カルバモイルメチルピリジニウム-

4-イル) (ヒドロキシ) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -6- ((1R)-1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩) (ジアステレオマー混合物)

実施例 1b) と同様にして、ヨウ化 (1S, 5R, 6S) -2- [7- (1-カルバモイルメチルピリジニウム-4-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -6- ((1R)-1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 4-ニトロベンジル 426mg より反応を行い、コスモシール 40 C₁₈-PREP (5%~20%メタノール水) のカラムクロマトグラフィーで先に溶出される部分を集めて、表題化合物 67.6mg を得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.80ppm) : 1.1-1.25 (3H, m), 1.29 (3H, d, J=6.3Hz), 3.4-3.6 (2H, m), 4.2-4.3 (2H, m), 5.51 (2H, s), 6.28 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.1-8.2 (2H, m), 8.75-8.85 (2H, m)

[実施例 9] (1S, 5R, 6S) -2- [7- (1-カルバモイルメチルピリジニウム-4-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -6- ((1R)-1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩) (化合物番号 9)

実施例 8b) のコスモシール 40 C₁₈-PREP (5%~20%メタノール水) のカラムクロマトグラフィーで後から溶出される部分を集めて、表題化合物 29.1mg を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.1-1.25 (6H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.45-3.6 (1H, m), 3.9-4.0 (1H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 5.05 (1H, d, J=5.7Hz), 5.5-5.7 (2H, m), 7.75 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.98 (2H, d, J=6.6Hz), 9.26 (2H, d, J=6.6Hz)

[実施例 10] (1S, 5R, 6S) -6- ((1R)-1-ヒドロキシエチル)

－1－メチル－2－〔7－（4－メチルチアゾール－5－イル）カルボニルイミダゾ〔5, 1－b〕チアゾール－2－イル〕－1－カルバベン－2－エム－3－カルボン酸ナトリウム（化合物番号10）

a) (1S, 5R, 6S)－6－((1R)－1－ヒドロキシエチル)－1－メチル－2－〔7－（4－メチルチアゾール－5－イル）カルボニルイミダゾ〔5, 1－b〕チアゾール－2－イル〕－1－カルバベン－2－エム－3－カルボン酸4－ニトロベンジル

(1R, 3R, 5R, 6S)－6－((1R)－1－ヒドロキシエチル)－1－メチル－2－オキソ－1－カルバベナム－3－カルボン酸4－ニトロベンジル 112mg、7－（4－メチルチアゾール－5－イル）カルボニル－2－（トリ－n－ブチルスタニル）イミダゾ〔5, 1－b〕チアゾール 165mgより、実施例1a)と同様の手法に従い、(1S, 5R, 6S)－6－((1R)－1－ヒドロキシエチル)－1－メチル－2－〔7－（4－メチルチアゾール－5－イル）カルボニルイミダゾ〔5, 1－b〕チアゾール－2－イル〕－1－カルバベン－2－エム－3－カルボン酸4－ニトロベンジル 92mgを得た。

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.18 (3H, d, J=6.3Hz), 1.23 (3H, d, J=7.3Hz), 2.78 (3H, s), 3.43 (1H, dd, J₁=6.1Hz, J₂=2.8Hz), 3.76 (1H, m), 4.03 (1H, m), 4.35 (1H, dd, J₁=10Hz, J₂=3.0Hz), 5.15 (1H, d, J=5.1Hz), 5.40 (1H, d, J=13.9Hz), 5.53 (1H, d, J=13.9Hz), 7.73 (2H, d, J=8.8Hz), 8.21 (2H, d, J=8.8Hz), 8.43 (1H, s), 8.60 (1H, s), 9.22 (1H, s)

b) (1S, 5R, 6S)－6－((1R)－1－ヒドロキシエチル)－1－メチル－2－〔7－（4－メチルチアゾール－5－イル）カルボニルイミダゾ〔5, 1－b〕チアゾール－2－イル〕－1－カルバベン－2－エム－3－カルボン酸ナトリウム

(1S, 5R, 6S)－6－((1R)－1－ヒドロキシエチル)－1－メチル－2－〔7－（4－メチルチアゾール－5－イル）カルボニルイミダゾ〔5, 1－

b] チアゾール-2-イル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル 57 mg より実施例 1 b) と同様の手法に従い、表題化合物 21 mg を得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.65 ppm) : 1.05 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.22 (3H, d, J=6.3 Hz), 2.49 (3H, s), 3.36 (1H, m), 3.42 (1H, m), 4.13-4.22 (2H, m), 7.77 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.71 (1H, s)

[実施例 11] (1S, 5R, 6S) -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-2-[7-((2S) -ピロリジン-2-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム (化合物番号 11)

a) (1S, 5R, 6S) -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-2-[7-[(2S) -1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-2-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル

実施例 1 a) と同様にして、(1R, 3R, 5R, 6S) -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-2-オキソ-1-カルバベナム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル 926 mg および 7-[(2S) -1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール 1.85 g より、(1S, 5R, 6S) -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-2-[7-[(2S) -1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-2-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル 1.40 g を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.25-1.35 (3H, m), 1.35-1.45 (3H, m), 1.85-2.5 (4H, m), 3.35-3.8 (4H, m), 4.25-4.5 (2H, m), 4.8-5.6 (5H, m), 7.2-8.3 (9H, m), 8.50 (1H, s)

b) (1S, 5R, 6S) -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチ

ル-2-[7-((2S)-ピロリジン-2-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル]-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム

実施例1b)と同様にして、(1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-[7-[(2S)-1-(4-ニトロベンジロキシカルボニル) ピロリジン-2-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル]-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル451mgより表題化合物169mgを得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.80ppm) : 1.24 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.35 (3H, d, J=6.3 Hz), 2.5-2.2 (3H, m), 2.6-2.75 (1H, m), 3.4-3.65 (4H, m), 4.2-4.4 (2H, m), 5.05-5.2 (1H, m), 8.05 (1H, s), 8.17 (1H, s)

[実施例12] (1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-[7-(ピリミジン-5-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル]-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム (化合物番号12)

a) (1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-[7-(ピリミジン-5-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル]-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル

(1R, 3R, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-オキソ-1-カルバベナム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル180mgおよび7-(ピリミジン-5-イル) カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール176mgから実施例1a) とほぼ同様の方法により、(1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-[7-(ピリミジン-5-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル]-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルを144mg得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.34 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 1.41 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 3.41 (1H, dd, $J_1=6.4$ Hz, $J_2=2.9$ Hz), 3.56 (1H, m), 4.34 (1H, m), 4.43 (1H, dd, $J_1=9.8$ Hz, $J_2=2.9$ Hz), 5.30 (1H, d, $J=13.6$ Hz), 5.53 (1H, d, $J=13.6$ Hz), 7.69 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.10 (1H, d), 8.20 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.58 (1H, s), 9.37 (1H, s), 9.81 (2H, s)

b) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (ピリミジン - 5 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸ナトリウム

(1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (ピリミジン - 5 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジル 57.4 mg から実施例 1 b) とほぼ同様の方法により表題化合物を 6.9 mg 得た。

NMR (DMSO-*d*₆) δ : 1.11 (3H, d, $J=5.9$ Hz), 1.13 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 3.24 (1H, m), 3.56 (1H, m), 3.92 (1H, m), 4.15 (1H, dd, $J_1=9.8$ Hz, $J_2=2.9$ Hz), 5.02 (1H, br s), 8.37 (1H, s), 8.44 (1H, s), 9.31 (1H, s), 9.56 (2H, s); MS (*m/z*) 440 (*M* + *H*)⁺

[実施例 13] (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (チオフェン - 2 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸ナトリウム (化合物番号 13)

a) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (チオフェン - 2 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジル

(1R, 3R, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 - カルバベナム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジル 640 mg、7 - (チオフェン - 2 - イル) カルボニル - 2 - (トリ - n - ブチルスタニル) イミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 923 mg より、実施例 1 a) と同様の手法に従い、(1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (チオフェン - 2 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジル 815 mg を得た。

NMR (DMSO - d₆) δ : 1.18 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.23 (3H, d, J = 7.3 Hz), 3.43 (1H, dd, J₁ = 6.1 Hz, J₂ = 3 Hz), 3.75 (1H, m), 4.03 (1H, m), 4.35 (1H, dd, J₁ = 10 Hz, J₂ = 2.9 Hz), 5.13 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.40 (1H, d, J = 13.9 Hz), 5.53 (1H, d, J = 13.9 Hz), 7.28 (1H, m), 7.77 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.00 (1H, m), 8.21 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.44 (1H, s), 8.60 (1H, m)

b) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (チオフェン - 2 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸ナトリウム

(1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (チオフェン - 2 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジル 170 mg より実施例 1 b) と同様の手法に従い、表題化合物 95 mg を得た。

NMR (D₂O) δ (HOD = 4.65 ppm) : 1.01 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.21 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.27 - 3.36 (2H, m), 4.06 - 4.18 (2H, m), 6.93 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.68 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.87 (1H, m)

[実施例 14] (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - [7 - [5 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 3 - イル] カルボニルイミダ

ゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム (化合物番号 14)

a) (1S, 5R, 6S) -2-[7-[5-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシメチル) ピリジン-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 4-ニトロベンジル

(1R, 3R, 5R, 6S) -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-2-オキソ-1-カルバベナム-3-カルボン酸 4-ニトロベンジル 509 mg、7-[5-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシメチル) ピリジン-3-イル] カルボニル-2-(トリ-*n*-ブチルスタニル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール 926 mg より、実施例 1 a) と同様の手法に従い、(1S, 5R, 6S) -2-[7-[5-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシメチル) ピリジン-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 4-ニトロベンジル 707 mg を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 0.01 (6H, s), 0.81 (9H, s), 1.19 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 1.27 (3H, d, $J=6.1$ Hz), 3.26 (1H, dd, $J_1=6.6$ Hz, $J_2=2.9$ Hz), 3.42 (1H, m), 4.19 (1H, m), 4.29 (1H, dd, $J_1=9.7$ Hz, $J_2=2.9$ Hz), 4.73 (2H, s), 5.15 (1H, d, $J=13.6$ Hz), 5.39 (1H, d, $J=13.6$ Hz), 7.55 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.94 (1H, s), 8.11 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.43 (1H, s), 8.61 (1H, m), 8.66 (1H, m), 9.49 (1H, m)

b) (1S, 5R, 6S) -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -2-[7-[5-(ヒドロキシメチル) ピリジン-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 4-ニトロベンジル

氷冷下 (1S, 5R, 6S) -2-[7-[5-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシメチル) ピリジン-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

−2−イル]−6−((1R)−1−ヒドロキシエチル)−1−メチル−1−カルバベン−2−エム−3−カルボン酸4−ニトロベンジル563mgのTHF溶液8mlに、酢酸0.092ml、1M−テトラ−n−ブチルアンモニウムフルオリド/THF溶液0.799mlを加え、6時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して得られる残渣をセファデックスLH−2.0のカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=1:1)により精製し(1S, 5R, 6S)−6−((1R)−1−ヒドロキシエチル)−2−[7−[5−(ヒドロキシメチル)ピリジン−3−イル]カルボニルイミダゾ[5, 1−b]チアゾール−2−イル]−1−メチル−1−カルバベン−2−エム−3−カルボン酸4−ニトロベンジルを435mg得た。

NMR (DMSO−d₆) δ: 1.18 (3H, d, J=6.3Hz), 1.23 (3H, d, J=7.1Hz), 3.45 (1H, m), 3.77 (1H, m), 4.03 (1H, m), 4.36 (1H, m), 4.64 (2H, d, J=5.9Hz), 5.15 (1H, d, J=5.1Hz), 5.40 (1H, d, J=13.9Hz), 5.46 (1H, t, J=5.9Hz), 5.54 (1H, d, J=13.9Hz), 7.73 (2H, d, J=8.8Hz), 8.21 (2H, d, J=8.8Hz), 8.47 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.66 (1H, m), 8.71 (1H, m), 9.47 (1H, m)

c) (1S, 5R, 6S)−6−((1R)−1−ヒドロキシエチル)−2−[7−[5−(ヒドロキシメチル)ピリジン−3−イル]カルボニルイミダゾ[5, 1−b]チアゾール−2−イル]−1−メチル−1−カルバベン−2−エム−3−カルボン酸ナトリウム

(1S, 5R, 6S)−6−((1R)−1−ヒドロキシエチル)−2−[7−[5−(ヒドロキシメチル)ピリジン−3−イル]カルボニルイミダゾ[5, 1−b]チアゾール−2−イル]−1−メチル−1−カルバベン−2−エム−3−カルボン酸4−ニトロベンジル48mgより実施例1b)と同様の手法に従い、表題化合物15mgを得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.65ppm): 1.06 (3H, d, J=7.0

H z), 1. 20 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 3. 38 (1H, m), 3. 47 (1H, m), 4. 13-4. 21 (2H, m), 7. 86 (1H, s), 8. 03 (1H, s), 8. 17 (1H, s), 8. 42 (1H, s), 8. 78 (1H, s)

【実施例15】 (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸ナトリウム (化合物番号15)

a) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸4 - ニトロベンジル

(1R, 3R, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 - カルバベナム - 3 - カルボン酸4 - ニトロベンジル 398 mg、7 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) カルボニル - 2 - (トリ - n - ブチルスタニル) イミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 923 mgより、実施例1a) と同様の手法に従い、(1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸4 - ニトロベンジル 499 mgを得た。

NMR (DMSO- d_6) δ : 1. 18 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 1. 23 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 2. 57 (3H, s), 3. 44 (1H, dd, $J_1=6.0$ Hz, $J_2=2.9$ Hz), 3. 76 (1H, m), 4. 03 (1H, m), 4. 35 (1H, dd, $J_1=10$ Hz, $J_2=2.7$ Hz), 5. 15 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 5. 40 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 5. 53 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 7. 44 (1H, m), 7. 73 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8. 20 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8. 45 (1H, s), 8. 61 (1H, s), 8. 63 (1H, m), 9. 48 (1H, m)

b) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチ

ル-2-[7-(6-メチルピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム

(1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-[7-(6-メチルピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル75mgより実施例1b)と同様の手法に従い、表題化合物23mgを得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.65 ppm) : 1.04 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.21 (3H, d, J=6.1 Hz), 2.37 (3H, s), 3.37 (1H, m), 3.45 (1H, m), 4.14-4.21 (2H, m), 7.13 (1H, m), 7.82 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.08 (1H, m), 8.68 (1H, s)

[実施例16] (1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-[7-(5-メチルチオピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム (化合物番号16)

a) (1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-[7-(5-メチルチオピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル

(1R, 3R, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-オキソ-1-カルバベナム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル169mgおよび7-(5-メチルチオピリジン-3-イル)カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール179mgから実施例1a)とほぼ同様の方法にて、(1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-[7-(5-メチルチオピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルを100mg得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.15 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 1.22 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 2.60 (3H, s), 3.44 (1H, m), 3.76 (1H, m), 4.01 (1H, m), 4.35 (1H, dd, $J_1=6.9$ Hz, $J_2=3.2$ Hz), 5.15 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 5.40 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 5.52 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 7.72 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.20 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.30 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.57 (1H, s), 8.68 (1H, s), 9.30 (1H, s)

b) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (5 - メチルチオピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸ナトリウム

(1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (5 - メチルチオピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジル 93mg から実施例 1b) とほぼ同様の方法により表題化合物を 11.6mg 得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.15 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.18 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 2.60 (3H, s), 3.15 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.95 (1H, m), 4.07 (1H, dd, $J_1=6.7$ Hz, $J_2=2.7$ Hz), 5.01 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 8.29 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.65 (1H, s), 9.28 (1H, s); MS (m/z) 507 ($M+Na+H$)⁺

[実施例 17] (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (キノリン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸ナトリウム (化合物番号 17)

a) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (キノリン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾ

ール-2-イル]-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル

(1R, 3R, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-オキソ-1-カルバペナム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル 180mg および 7-(キノリン-3-イル)カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール 185mg から実施例 1a) とほぼ同様の方法により、(1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-[7-(キノリン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルを 86mg 得た。

NMR (CDCl₃) δ: 1.12 (3H, d, J=6.3Hz), 1.19 (3H, d, J=7.1Hz), 3.41 (1H, dd, J₁=6.6Hz, J₂=2.9Hz), 3.58 (1H, m), 4.35 (1H, m), 4.43 (1H, dd, J₁=9.6Hz, J₂=3.0Hz), 5.30 (1H, d, J=13.6Hz), 5.54 (1H, d, J=13.6Hz), 7.63 (1H, t, J=7.1Hz), 7.70 (2H, d, J=9.0Hz), 7.83 (1H, t, J=7.2Hz), 8.04 (1H, d, J=7.3Hz), 8.14 (1H, s), 8.18 (1H, d, J=8.3Hz), 8.24 (2H, d, J=8.9Hz), 8.61 (1H, s), 9.63 (1H, s), 9.84 (1H, s)

b) (1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-[7-(キノリン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム

(1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-[7-(キノリン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル 84mg から実施例 1b) とほぼ同様の方法により表題化合物を 6.5mg 得た。
NMR (DMSO-d₆) δ: 1.09 (3H, d, J=7.3Hz), 1.11 (3H, d, J=6.4Hz), 3.14 (1H, m), 3.47 (1H, m), 3.95 (1H, m), 4.09 (1H, dd, J₁=9.8Hz, J₂=2.9Hz)

z), 5.02 (1H, br s), 7.71 (1H, t, J=6.8 Hz), 7.90 (1H, t, J=8.5 Hz), 8.11 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.21 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.31 (1H, s), 8.37 (1H, s), 9.47 (1H, s), 9.73 (1H, s); MS (m/z) 511 (M+Na+H)⁺

[実施例18] (1S, 5R, 6S)-2-[7-(1-カルバモイルメチル-6-メチルピリジニウム-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩) (化合物番号18)

a) ヨウ化 (1S, 5R, 6S)-2-[7-(1-カルバモイルメチル-6-メチルピリジニウム-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル

(1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-[7-(6-メチルピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル 112mg、2-ヨードアセトアミド 495mgより、実施例2a)と同様の手法に従い、ヨウ化 (1S, 5R, 6S)-2-[7-(1-カルバモイルメチル-6-メチルピリジニウム-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルの粗精製物 119mgを得た。

b) (1S, 5R, 6S)-2-[7-(1-カルバモイルメチル-6-メチルピリジニウム-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩)

実施例1b)と同様にして、ヨウ化 (1S, 5R, 6S)-2-[7-(1-カルバモイルメチル-6-メチルピリジニウム-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1

ーメチルー1ーカルバベンー2ーエムー3ーカルボン酸4ーニトロベンジルの粗精製物119mgより表題化合物23mgを得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.65ppm) : 1.04 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.21 (3H, d, J=6.1 Hz), 2.68 (3H, s), 3.23-3.35 (2H, m), 4.03 (1H, m), 4.13 (1H, m), 5.47 (2H, s), 7.69 (1H, s), 7.80-7.84 (2H, m), 8.84 (1H, m), 9.34 (1H, s)

[実施例19] (1S, 5R, 6S)ー6ー((1R)ー1ーヒドロキシエチル)ー1ーメチルー2ー[7ー([3, 3']ピビリジニルー5ーイル)カルボニルイミダゾ[5, 1ーb]チアゾールー2ーイル]ー1ーカルバベンー2ーエムー3ーカルボン酸ナトリウム (化合物番号19)

a) (1S, 5R, 6S)ー6ー((1R)ー1ーヒドロキシエチル)ー1ーメチルー2ー[7ー([3, 3']ピビリジニルー5ーイル)カルボニルイミダゾ[5, 1ーb]チアゾールー2ーイル]ー1ーカルバベンー2ーエムー3ーカルボン酸4ーニトロベンジル

7ー([3, 3']ピビリジニルー5ーイル)カルボニルイミダゾ[5, 1ーb]チアゾール263mg、トリー n ーブチルスタニルクロライド0.316mlと1.0Nーリチウムビス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液1.72mlから合成例1c)とほぼ同様の方法により7ー([3, 3']ピビリジニルー5ーイル)カルボニルー2ー(トリー n ーブチルスタニル)イミダゾ[5, 1ーb]チアゾールを合成した(本スズ化合物は不安定であるためシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行わなかった)。(1R, 3R, 5R, 6S)ー6ー

((1R)ー1ーヒドロキシエチル)ー1ーメチルー2ーオキソー1ーカルバベナムー3ーカルボン酸4ーニトロベンジル270mgおよび7ー([3, 3']ピビリジニルー5ーイル)カルボニルー2ー(トリー n ーブチルスタニル)イミダゾ[5, 1ーb]チアゾールから実施例1a)とほぼ同様の方法により、(1S, 5R, 6S)ー6ー((1R)ー1ーヒドロキシエチル)ー1ーメチルー2ー[7ー([3, 3']ピビリジニルー5ーイル)カルボニルイミダゾ[5, 1ーb]チアゾールー2ーイル]ー1ーカルバベンー2ーエムー3ーカルボン酸4ーニトロベン

ジルを80mg得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.33 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 1.37 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 3.37 (1H, m), 3.64 (1H, m), 4.24 (1H, m), 4.41 (1H, dd, $J_1=9.6$ Hz, $J_2=3.0$ Hz), 5.32 (1H, d, $J=13.6$ Hz), 5.53 (1H, d, $J=13.4$ Hz), 7.52 (1H, m), 7.69 (2H, t, $J=8.7$ Hz), 8.06 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.24 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 8.67 (1H, m), 8.92 (1H, s), 8.99 (1H, s), 9.07 (1H, s), 9.71 (1H, s)

b) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - ([3, 3'] ビビリジニル - 5 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸ナトリウム

(1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - ([3, 3'] ビビリジニル - 5 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸4 - ニトロベンジル 47mg から実施例 1 b) とほぼ同様の方法により表題化合物を 16.7mg 得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.18 (6H, d, $J=7.3$ Hz), 3.23 (1H, m), 3.57 (1H, m), 3.97 (1H, m), 4.15 (1H, m), 5.06 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 7.46 - 7.57 (3H, m), 7.79 (1H, br s), 7.82 (1H, br s), 8.40 (1H, br s), 8.95 (1H, br s), 9.08 (1H, br s), 9.49 (1H, br s); MS (m/z) 538 (M+Na+H)⁺

[実施例 20] (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (5 - フェニルピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸ナトリウム (化合物番号 20)

a) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチ

ル-2-[7-(5-フェニルピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル

(1R, 3R, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-オキソ-1-カルバベナム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル 270mg および 7-(5-フェニルピリジン-3-イル)カルボニル-2-(トリ-*n*-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾールを 293mg から実施例 1a) とほぼ同様の方法により、(1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-[7-(5-フェニルピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジンを 47mg 得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.33 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 1.37 (3H, d, $J=6.1$ Hz), 3.38 (1H, m), 3.57 (1H, m), 4.23 (1H, m), 4.41 (1H, dd, $J_1=9.6$ Hz, $J_2=2.9$ Hz), 5.34 (1H, d, $J=13.6$ Hz), 5.53 (1H, d, $J=13.4$ Hz), 7.45-7.55 (3H, m), 7.68-7.73 (4H, m), 8.15 (1H, s), 8.24 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 8.55 (1H, s), 8.97-9.02 (2H, m), 9.65 (1H, s)

b) (1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-[7-(5-フェニルピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム

(1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-[7-(5-フェニルピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル 80mg から実施例 1b) とほぼ同様の方法により表題化合物を 29.7mg 得た。

NMR (DMSO-*d*₆) δ : 1.16 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.19 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 3.14 (1H, dd, $J_1=6.8$ Hz, $J_2=2.$

8 Hz), 3.45 (1H, m), 3.96 (1H, m), 4.15 (1H, dd, $J_1=9.4$ Hz, $J_2=2.4$ Hz), 5.02 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.46–7.58 (3H, m), 7.79–7.83 (2H, m), 8.31 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.94 (1H, br s), 9.07 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 9.48 (1H, d, $J=2.0$ Hz); MS (m/z) 537 ($M+Na+H$)⁺

[実施例21] (1S, 5R, 6S)–6–((1R)–1–ヒドロキシエチル)–1–メチル–2–[7–(チアゾール–5–イル)カルボニルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル]–1–カルバベン–2–エム–3–カルボン酸ナトリウム (化合物番号21)

a) (1S, 5R, 6S)–6–((1R)–1–ヒドロキシエチル)–1–メチル–2–[7–(チアゾール–5–イル)カルボニルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル]–1–カルバベン–2–エム–3–カルボン酸4–ニトロベンジル

(1R, 3R, 5R, 6S)–6–((1R)–1–ヒドロキシエチル)–1–メチル–2–オキソ–1–カルバベナム–3–カルボン酸4–ニトロベンジル 179 mg、7–(チアゾール–5–イル)カルボニル–2–(トリ–n–ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1–b]チアゾール 260 mgより、実施例1a)と同様の手法に従い、(1S, 5R, 6S)–6–((1R)–1–ヒドロキシエチル)–1–メチル–2–[7–(チアゾール–5–イル)カルボニルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル]–1–カルバベン–2–エム–3–カルボン酸4–ニトロベンジル 244 mgを得た。

NMR (DMSO–d₆) δ : 1.18 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.23 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 3.43 (1H, dd, $J_1=6.0$ Hz, $J_2=3.0$ Hz), 3.76 (1H, m), 4.03 (1H, m), 4.35 (1H, dd, $J_1=10$ Hz, $J_2=2.9$ Hz), 5.15 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 5.39 (1H, d, $J=13.6$ Hz), 5.53 (1H, d, $J=13.6$ Hz), 7.73 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.20 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.48 (1H, s), 8.62 (1H, s), 9.12 (1H, s), 9.40

(1H, s)

b) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (チアゾール - 5 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸ナトリウム

(1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (チアゾール - 5 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジル 114 mg より実施例 1 b) と同様の手法に従い、表題化合物 47 mg を得た。

NMR (D₂O) δ (HOD = 4.65 ppm) : 1.06 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.22 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.37 (1H, dd, J₁ = 6.1 Hz, J₂ = 2.9 Hz), 3.43 (1H, m), 4.14 - 4.22 (2H, m), 7.77 (1H, s), 7.90 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.98 (1H, s)

[実施例 22] (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - (1, 6 - ジメチルピリジニウム - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩) (化合物番号 22)

a) トリフルオロメタンスルホン酸 (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - (1, 6 - ジメチルピリジニウム - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジル

(1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジル 92 mg を、氷冷下ジクロロメタン 4 ml に溶解し、トリフルオロメタンスルホン酸メチル 0.018 ml を加えた。同温度で 30 分攪拌した後、反応液を減圧濃縮することにより、トリフルオロメタンスルホン酸 (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - (1, 6 - ジメチルピリジニウム - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル)

ル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジ
ルを 110mg 得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.18 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.23
(3H, d, J=7.1 Hz), 2.86 (3H, s), 3.45 (1H, m),
3.77 (1H, m), 4.03 (1H, m), 4.34 (3H, s), 4.38
(1H, m), 5.15 (1H, d, J=5.1 Hz), 5.40 (1H, d, J
=13.6 Hz), 5.53 (1H, d, J=13.6 Hz), 7.73 (2H,
d, J=8.8 Hz), 8.20 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.54 (1H,
s), 8.65 (1H, s), 9.33 (1H, m), 9.76 (1H, m)

b) (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - (1, 6 - ジメチルピリジニウム - 3 - イ
ル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1R)
- 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボ
キシレート (分子内塩)

実施例 1 b) と同様にして、トリフルオロメタンスルホン酸 (1S, 5R, 6
S) - 2 - [7 - (1, 6 - ジメチルピリジニウム - 3 - イル) カルボニルイミダ
ゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチ
ル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジ
ル 110mg より表題化合物 16mg を得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.65 ppm): 1.08 (3H, d, J=7.3
Hz), 1.20 (3H, d, J=6.1 Hz), 2.73 (3H, s), 3.3
0-3.40 (2H, m), 4.07-4.18 (2H, m), 4.22 (3H,
s), 7.78 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.
77 (1H, m), 9.40 (1H, m)

[実施例 23] (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル)
- 2 - [7 - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - イル) カルボニ
ルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - メチル - 1 - カルバベン
- 2 - エム - 3 - カルボン酸 (化合物番号 23)

a) (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [(2S, 4R) - 4 - t - ブチルジメチ
ルシリルオキシ - 1 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン - 2 -

イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -6- ((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル

実施例1a)と同様にして、(1R, 3R, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-オキソ-1-カルバベナム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル 312mg および 7-[(2S, 4R)-4-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]カルボニル-2-(トリ-*n*-ブチルスタニル)イミダゾ [5, 1-b] チアゾール 707mg より、(1S, 5R, 6S)-2-[7-[(2S, 4R)-4-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル 369mg を得た。

NMR (CDCl₃) δ: 0.07, 0.08 (total 6H, s each), 0.88, 0.89 (total 9H, s each), 1.25-1.35 (3H, m), 1.35-1.45 (3H, m), 2.1-2.2 (1H, m), 2.35-2.45 (1H, m), 3.35-3.6 (3H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.25-4.6 (3H, m), 4.8-5.6 (5H, m), 7.2-8.3 (9H, m), 8.48, 8.50 (total 1H, s each)

b) (1S, 5R, 6S)-2-[7-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル

(1S, 5R, 6S)-2-[7-[(2S, 4R)-4-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボ

ン酸4-ニトロベンジル369mgのTHF10ml溶液に、酢酸0.219mlおよび1M-テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオライド/THF溶液1.27mlを加え、室温にて7時間攪拌した。反応液に食塩水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えてpH8.2とし、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせて食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝10：1）で精製することにより、(1*S*, 5*R*, 6*S*)-2-[7-[(2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]カルボニルイミダゾ[5, 1-*b*]チアゾール-2-イル]-6-((1*R*)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル239mgを得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.25-1.35 (3H, m), 1.35-1.45 (3H, m), 2.15-2.25 (1H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 3.35-3.9 (4H, m), 4.3-4.65 (3H, m), 4.8-5.6 (5H, m), 7.2-8.3 (9H, m), 8.47, 8.50 (total 1H, each)

c) (1*S*, 5*R*, 6*S*)-6-((1*R*)-1-ヒドロキシエチル)-2-[7-((2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシピロリジン-2-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-*b*]チアゾール-2-イル]-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸

実施例1b)と同様にして、(1*S*, 5*R*, 6*S*)-2-[7-[(2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]カルボニルイミダゾ[5, 1-*b*]チアゾール-2-イル]-6-((1*R*)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル239mgより表題化合物76.3mgを得た。
NMR (D₂O) δ (HOD=4.80ppm): 1.24 (3H, d, *J*=6.9 Hz), 1.32 (3H, d, *J*=6.3 Hz), 2.1-2.25 (1H, m), 2.65-2.75 (1H, m), 3.4-3.6 (4H, m), 4.2-4.35 (2H, m), 4.7-4.8 (1H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 8.

0.0 (1H, s), 8.08 (1H, s)

[実施例24] (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (1 - メチルキノリニウム - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩) (化合物番号24)

(1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (キノリン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸4 - ニトロベンジル 93mg をアセトニトリル 2.25ml - クロロホルム 0.75ml に溶解し、室温にてヨウ化メチル 0.063ml を加え 40°C で3日間攪拌した。反応液をジエチルエーテルに注ぎ込み粉末化させ、ろ過し N - 4 級塩化化合物を得た。この化合物から実施例1b) とほぼ同様の方法により表題化合物を 7.7mg 得た。

NMR (DMSO - d₆) δ : 1.16 (3H, d, J = 8.3 Hz), 1.18 (3H, d, J = 6.4 Hz), 3.13 (1H, m), 3.49 (1H, m), 3.94 (1H, m), 4.09 (1H, dd, J₁ = 9.6 Hz, J₂ = 3.0 Hz), 4.75 (3H, s), 5.02 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.13 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.31 (1H, s), 8.39 (1H, m), 8.45 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.71 (1H, d, J = 7.6 Hz), 10.15 - 10.28 (2H, m); MS (m/z) 503 (M+H)⁺

[実施例25] (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - [5 - (モルフォリン - 4 - イル) メチルピリジン - 3 - イル] カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸ナトリウム (化合物番号25)

a) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - [5 - (モルフォリン - 4 - イル) メチルピリジン - 3 - イル] カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸4 - ニトロベンジル

7 - (ヒドロキシ) [5 - (モルフォリン - 4 - イル) メチルピリジン - 3 - イ

ル] メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 384 mg と二酸化マンガン 200 mg から合成例 1 b) とほぼ同様の方法により 7- [5- (モルフォリン-4-イル) メチルピリジン-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールを 312 mg 得た。この化合物 407 mg、トリ-n-ブチルスタニルクロライド 0.450 ml と 1.0 N-リチウムビス (トリメチルシリル) アミド/THF 溶液 2.46 ml から合成例 1 c) とほぼ同様の方法により対応するスズ体を合成した (本スズ化合物は不安定であるためシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行わなかった)。 (1R, 3R, 5R, 6S) -6- ((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-2-オキソ-1-カルバベナム-3-カルボン酸 4-ニトロベンジル 400 mg およびスズ体から実施例 1 a) とほぼ同様の方法により、

(1S, 5R, 6S) -6- ((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-2- [7- [5- (モルフォリン-4-イル) メチルピリジン-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 4-ニトロベンジルを 250 mg 得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.33 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.41 (3H, d, J=6.1 Hz), 2.50 (4H, br s), 3.40 (1H, dd, J=6.6 Hz, 2.9 Hz), 3.56 (1H, m), 3.63 (2H, s), 3.72 (4H, t, J=4.6 Hz), 4.33 (1H, m), 4.43 (1H, dd, J₁=9.6 Hz, J₂=3.0 Hz), 5.29 (1H, d, J=13.6 Hz), 5.53 (1H, d, J=13.4 Hz), 7.69 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.09 (1H, s), 8.24 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.71 (1H, br s), 8.73 (1H, br s), 9.65 (1H, br s)

b) (1S, 5R, 6S) -6- ((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-2- [7- [5- (モルフォリン-4-イル) メチルピリジン-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム

(1S, 5R, 6S) -6- ((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-2- [7- [5- (モルフォリン-4-イル) メチルピリジン-3-イル] カル

ボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル 101 mg から実施例 1 b) とほぼ同様の方法により表題化合物を 40.4 mg 得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.15 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.18 (3H, d, J=6.3 Hz), 2.40 (4H, br s), 3.14 (1H, dd, J₁=7.1 Hz, J₂=2.7 Hz), 3.43 (1H, m), 3.52 (4H, t, J=4.6 Hz), 3.54 (2H, s), 3.94 (1H, m), 4.08 (1H, dd, J₁=9.3 Hz, J₂=2.7 Hz), 5.02 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.30 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.67 (1H, s), 9.48 (1H, s); MS (m/z) 560 (M+Na+H)⁺

[実施例 26] (1S, 5R, 6S) -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-2-[7-(1-メチル-5-フェニルピリジニウム-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩) (化合物番号 26)

(1S, 5R, 6S) -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-2-[7-(5-フェニルピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル 97 mg とヨウ化メチル 0.063 ml から実施例 24 とほぼ同様の方法により N-4 級塩化化合物を 84 mg 得た。この化合物から実施例 1 c) とほぼ同様の方法により表題化合物を 20.3 mg 得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.15 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.18 (3H, d, J=6.3 Hz), 3.13 (1H, m), 3.43 (1H, m), 3.94 (1H, m), 4.07 (1H, m), 4.46 (3H, s), 5.03 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.59-7.68 (3H, m), 7.94 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.29 (1H, br s), 8.40 (1H, br s), 9.57 (1H, br s), 9.70 (2H, br s); MS (m/z) 529 (M+H)⁺

[実施例 27] (1S, 5R, 6S) -2-[7-(1-カルバモイルメチル-5

ーフェニルピリジニウム-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -6- ((1R)-1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩) (化合物番号27)

(1S, 5R, 6S) -6- ((1R)-1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-2-[7-(5-フェニルピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル 97mgと2-ヨードアセトアミド185mgから実施例24とほぼ同様の方法によりN-4級塩化化合物を91mg得た。この化合物から実施例1c) とほぼ同様の方法により表題化合物を16.7mg得た。

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.15 (3H, d, J=7.6Hz), 1.19 (3H, d, J=6.2Hz), 3.14 (1H, dd, J₁=7.2Hz, J₂=2.4Hz), 3.37 (1H, m), 3.94 (1H, m), 4.09 (1H, dd, J₁=8.6Hz, J₂=2.7Hz), 5.02 (1H, d, J=5.2Hz), 5.58 (2H, s), 7.62-7.69 (3H, m), 7.92 (2H, d, J=7.6Hz), 8.31 (1H, s), 8.40 (1H, s), 9.57 (1H, br s), 9.69 (1H, br s), 9.82 (1H, br s); MS (m/z) 572 (M+H)⁺

[実施例28] (1S, 5R, 6S) -2-[7-[5-(2-アミノエチルチオ) ピリジン-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -6- ((1R)-1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム (化合物番号28)

a) (1S, 5R, 6S) -2-[7-[5-(2-アジドエチルチオ) ピリジン-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -6- ((1R)-1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル

(1R, 3R, 5R, 6S) -6- ((1R)-1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-2-オキソ-1-カルバペナム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル 485mg、7-[5-(2-アジドエチルチオ) ピリジン-3-イル] カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール 857mg

より、実施例 1 a) と同様の手法に従い、(1 S, 5 R, 6 S) - 2 - [7 - [5 - (2 - アジドエチルチオ) ピリジン - 3 - イル] カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1 R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジル 370 mg を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.34 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.42 (3H, d, J=6.4 Hz), 3.19 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.41 (1H, dd, J₁=6.0 Hz, J₂=3.0 Hz), 3.52-3.60 (3H, m), 4.33 (1H, m), 4.43 (1H, dd, J₁=9.7 Hz, J₂=2.9 Hz), 5.30 (1H, d, J=13.6 Hz), 5.54 (1H, d, J=13.6 Hz), 7.69 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.09 (1H, s), 8.25 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.56 (1H, s), 8.78 (1H, m), 8.90 (1H, m), 9.56 (1H, m)

b) (1 S, 5 R, 6 S) - 2 - [7 - [5 - (2 - アミノエチルチオ) ピリジン - 3 - イル] カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1 R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸ナトリウム

(1 S, 5 R, 6 S) - 2 - [7 - [5 - (2 - アジドエチルチオ) ピリジン - 3 - イル] カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1 R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジル 128 mg より実施例 1 b) と同様の手法に従い、表題化合物 40 mg を得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.65 ppm) : 1.01 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.19 (3H, d, J=6.4 Hz), 3.18 (4H, m), 3.30-3.37 (2H, m), 4.06-4.16 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.50 (1H, s)

[実施例 29] (1 S, 5 R, 6 S) - 2 - [7 - ((2 S, 4 S) - 4 - アミノピロリジン - 2 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル]

ル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 (化合物番号 29)

a) (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [(2S, 4S) - 4 - アジド - 1 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン - 2 - イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジル

実施例と同様にして、(1R, 3R, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 - カルバベナム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジル 157mg および 7 - [(2S, 4S) - 4 - アジド - 1 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン - 2 - イル] カルボニル - 2 - (トリ-n-ブチルスタニル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール 321mg より、(1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [(2S, 4S) - 4 - アジド - 1 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン - 2 - イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジルの粗精製物 261mg を得た。

b) (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - ((2S, 4S) - 4 - アミノピロリジン - 2 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸

(1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [(2S, 4S) - 4 - アジド - 1 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン - 2 - イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジルの粗精製物 130mg より、実施例 1b) と同様にして、表題化合物 23mg を得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.65ppm) : 1.11 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.21 (3H, d, J=6.4 Hz), 2.13 (1H, m), 2.9

7 (1H, m), 3.31 (1H, m), 3.40 (2H, m), 3.60 (1H, m), 4.07 (1H, m), 4.17 (2H, m), 4.92 (1H, m), 7.89 (1H, s), 8.06 (1H, s)

【実施例30】 (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [5 - (2 - アミノエタンスルホニル) ピリジン - 3 - イル] カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸ナトリウム (化合物番号30)

a) (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [5 - (2 - アジドエタンスルホニル) ピリジン - 3 - イル] カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸4 - ニトロベンジル

氷冷下 (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [5 - (2 - アジドエチルチオ) ピリジン - 3 - イル] カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸4 - ニトロベンジル 112 mg のジクロロメタン溶液 5 ml に、
m - クロロ過安息香酸 123 mg を加え、4 時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して得られる残渣をセファデックス LH - 20 のカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 1 : 1) により精製し、(1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [5 - (2 - アジドエタンスルホニル) ピリジン - 3 - イル] カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸4 - ニトロベンジルを 70 mg 得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.33 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.38 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.56 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.59 (1H, m), 3.81 - 3.89 (3H, m), 4.23 (1H, m), 4.42 (1H, dd, J₁ = 9.7 Hz, J₂ = 2.9 Hz), 5.32 (1H, d, J = 13.6 Hz), 5.53 (1H, d, J = 13.6 Hz), 7.69 (2H, d, J = 9.0), 8.14 (1H, s), 8.24 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.52

(1H, s), 9.27 (1H, m), 9.44 (1H, m), 9.92 (1H, m)

b) (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [5 - (2-アミノエタンスルホニル) ピリジン-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム

(1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [5 - (2-アジドエタンスルホニル) ピリジン-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 4-ニトロベンジル 69mg より実施例 1b) と同様の手法に従い、表題化合物 10mg を得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.65 ppm) : 1.10 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.21 (3H, d, J=6.3 Hz), 3.38-3.50 (4H, m), 3.83 (2H, t, J=7.0 Hz), 4.13-4.22 (2H, m), 7.88 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.83 (1H, m), 9.04 (1H, m), 9.26 (1H, m)

【実施例 31】 (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [5 - (2-アミノエチルチオ) - 1-カルバモイルメチルピリジニウム-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩、塩酸塩) (化合物番号 31)

a) ヨウ化 (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [5 - (2-アジドエチルチオ) - 1-カルバモイルメチルピリジニウム-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 4-ニトロベンジル

(1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [5 - (2-アジドエチルチオ) ピリジン-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 4-ニトロベンジル 114mg、2-ヨードアセトアミド 312mg

gより、実施例2 a)と同様の手法に従い、ヨウ化(1S, 5R, 6S)-2-[7-[5-(2-アジドエチルチオ)-1-カルバモイルメチルピリジニウム-3-イル]カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル140mgを得た。

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.19 (3H, d, J=6.1 Hz), 1.24 (3H, d, J=7.3 Hz), 3.46 (1H, dd, J₁=6.0 Hz, J₂=2.9 Hz), 3.51 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.73 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.78 (1H, m), 4.04 (1H, m), 4.37 (1H, dd, J₁=10.0 Hz, J₂=2.9 Hz), 5.16 (1H, d, J=5.1 Hz), 5.41 (1H, d, J=13.6 Hz), 5.48 (2H, s), 5.54 (1H, d, J=13.6 Hz), 7.71-7.77 (3H, m), 8.04 (1H, br s), 8.21 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.55 (1H, s), 8.68 (1H, s), 9.21 (1H, m), 9.46 (1H, m), 9.51 (1H, m)

b) (1S, 5R, 6S)-2-[7-[5-(2-アミノエチルチオ)-1-カルバモイルメチルピリジニウム-3-イル]カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩、塩酸塩)

ヨウ化(1S, 5R, 6S)-2-[7-[5-(2-アジドエチルチオ)-1-カルバモイルメチルピリジニウム-3-イル]カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル140mgより、実施例4 b)と同様の手法に従い、表題化合物13mgを得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.65 ppm): 1.08 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.19 (3H, d, J=6.1 Hz), 3.29 (2H, d, J=6.5 Hz), 3.33-3.55 (4H, m), 4.05 (1H, m), 4.13 (1H, m), 5.49 (2H, s), 7.86 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.84 (1H, s), 9.11 (1H, s), 9.30 (1H, s)

〔実施例32〕 (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - [7 - (イソキノリン - 4 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸ナトリウム (化合物番号34)

実施例1とほぼ同様の方法により (1R, 3R, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 - カルバペナム - 3 - カルボン酸4 - ニトロベンジル 324mg および 7 - (イソキノリン - 4 - イル) カルボニル - 2 - (トリ - n - プチルスタニル) イミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 358mg より (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - [7 - (イソキノリン - 4 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸4 - ニトロベンジルを合成し、この化合物 72.8mg から表題化合物 22.3mg を合成した。

NMR (DMSO - d₆) δ : 1.09 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.12 (3H, d, J = 6.1 Hz), 3.07 (1H, dd, J₁ = 6.8 Hz, J₂ = 2.7 Hz), 3.36 (1H, m), 3.87 (1H, m), 4.01 (1H, dd, J₁ = 9.3 Hz, J₂ = 2.4 Hz), 4.95 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.68 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.76 (1H, m), 8.16 - 8.19 (3H, m), 8.21 (1H, s), 8.96 (1H, s), 9.39 (1H, s)

〔実施例33〕 (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - (1 - カルバモイルメチルジヒドロイソキノリン - 4 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸ナトリウム (化合物番号35)

実施例2とほぼ同様の方法により (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - [7 - (イソキノリン - 4 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸4 - ニトロベンジル 93.0mg から表題化合物 19.9mg を合成した。

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.07 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.11 (3H, d, $J=6.1$ Hz), 3.07 (1H, m), 3.31 (1H, m), 3.86 (1H, m), 4.02 (1H, m), 4.94 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 5.51 (2H, s), 6.96 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.22 (1H, s), 7.56 (1H, s), 8.06–8.23 (3H, m), 8.51 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 9.11 (1H, s)

[実施例34] (1S, 5R, 6S)–2–[7–(1–カルバモイルメチル–5–メチルチオピリジウム–3–イル)カルボニルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル]–6–((1R)–1–ヒドロキシエチル)–1–メチル–1–カルバベン–2–エム–3–カルボキシレート (分子内塩) (化合物番号40)

実施例2とほぼ同様の方法により (1S, 5R, 6S)–6–((1R)–1–ヒドロキシエチル)–1–メチル–2–[7–(5–メチルチオピリジン–3–イル)カルボニルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル]–1–カルバベン–2–エム–3–カルボン酸4–ニトロベンジル155mgから表題化合物38.0mgを合成した。

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.09 (3H, d, $J=7.0$), 1.11 (3H, d, $J=6.1$ Hz), 2.67 (3H, s), 3.08 (1H, m), 3.35 (1H, m), 3.87 (1H, m), 4.01 (1H, dd, $J_1=9.5$ Hz, $J_2=2.7$ Hz), 4.96 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 5.43 (2H, s), 7.67 (1H, br s), 8.03 (1H, br s), 8.23 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.99 (1H, br s), 9.30 (1H, br s), 9.41 (1H, br s)

[実施例35] (1S, 5R, 6S)–2–[7–[1–((2R)–3–アミノ–2–ヒドロキシプロピル)ピリジニウム–3–イル]カルボニルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル]–6–((1R)–1–ヒドロキシエチル)–1–メチル–1–カルバベン–2–エム–3–カルボキシレート (分子内塩、塩酸塩) (化合物番号48)

a) トリフルオロメタンスルホン酸 (1S, 5R, 6S)–2–[7–[1–((2R)–3–アジド–2–トリエチルシリルオキシプロピル)ピリジニウム–

3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -6-
((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-
3-カルボン酸4-ニトロベンジル

実施例4 a)と同様にして、(1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-[7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル]-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル 255mg, (2R)-3-アジド-2-トリエチルシリルオキシプロパノールよりトリフルオロメタンスルホン酸(1S, 5R, 6S)-2-[7-[1-((2R)-3-アジド-2-トリエチルシリルオキシプロピル)ピリジニウム-3-イル]カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル]-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルの粗精製物 398mgを得た。

b) (1S, 5R, 6S)-2-[7-[1-((2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジニウム-3-イル]カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル]-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩、塩酸塩)

トリフルオロメタンスルホン酸(1S, 5R, 6S)-2-[7-[1-((2R)-3-アジド-2-トリエチルシリルオキシプロピル)ピリジニウム-3-イル]カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル]-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルの粗精製物 398mgをTHF 12ml、水 12mlに溶解し、1N塩酸によりpHを2.2に調整し24時間攪拌した。5%炭酸水素ナトリウム水溶液を用いてpHを5に調整した後、実施例4 b)と同様にして反応を行い、表題化合物 56mgを得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.65 ppm) : 1.04 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.18 (3H, d, J=6.4 Hz), 3.08 (1H, m), 3.23-3.39 (3H, m), 4.02 (1H, dd, J₁=9.0 Hz, J₂=2.4 Hz), 4.13 (1H, m), 4.43 (1H, m), 4.55 (1H, m),

4.94 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.90 (1H, s), 8.08 (1H, m), 8.89 (1H, m), 9.18 (1H, m), 9.58 (1H, s)

[実施例36] (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (ピペリジン - 4 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸ナトリウム (化合物番号53)

a) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - [1 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸4 - ニトロベンジル

実施例1a)と同様にして、(1R, 3R, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 - カルバベナム - 3 - カルボン酸4 - ニトロベンジル 938mg および 7 - [1 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] カルボニル - 2 - (トリ - n - ブチルスタニル) イミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 1.91g より、(1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - [1 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸4 - ニトロベンジル 1.16g を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (3H, d, J=7.2Hz), 1.40 (3H, d, J=6.3Hz), 1.7-2.1 (4H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 3.35-3.4 (1H, m), 3.4-3.6 (1H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 4.2-4.4 (3H, m), 4.41 (1H, dd, J₁=9.9Hz, J₂=2.7Hz), 5.24 (2H, s), 5.27 (1H, d, J=13.5Hz), 5.52 (1H, d, J=13.5Hz), 7.52 (2H, d, J=8.7Hz), 7.67 (2H, d, J=9.0Hz), 8.01 (1H, s), 8.2-8.3 (4H, m), 8.51 (1H, s)

b) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチ

ル-2-[7-(ピペリジン-4-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム

実施例1b)と同様にして、(1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-[7-[1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル344mgより表題化合物142mgを得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.80 ppm) : 1.21 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.33 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.8-2.0 (2H, m), 2.05-2.2 (2H, m), 3.1-3.25 (2H, m), 3.25-3.6 (5H, m), 4.2-4.35 (2H, m), 7.92 (1H, s), 8.02 (1H, s)

[実施例37] (1S, 5R, 6S)-2-[7-[5-(2-アミノエチル)チオ-1-カルボキシルメチルピリジニウム-3-イル]カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩) (化合物番号54)

実施例4a)で用いた3-アジド-1-プロパノールおよび(1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-[7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルをそれぞれヒドロキシ酢酸4-ニトロベンジル63mg、(1S, 5R, 6S)-2-[7-[5-(2-アジドエチル)チオ-ピリジン-3-イル]カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル168mgに換えた以外は実施例4a), 4b)と同様な方法により表題化合物12mgを得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.65 ppm) : 1.07 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.19 (3H, d, J=6.6 Hz), 3.25-3.37 (4H,

m), 3.45 (2H, m), 4.04 (1H, dd, $J_1=9.4$ Hz, $J_2=2.3$ Hz), 4.13 (1H, m), 5.18 (2H, m), 7.80 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.76 (1H, s), 8.97 (1H, s), 9.19 (1H, s)

[実施例38] (5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - [7 - (ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 1 - カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム (化合物番号58)

a) (5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - [7 - (ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 1 - カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル

実施例1a)と同様にして、(3R, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソ-1-カルバペナム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル400mgおよび7 - (ピリジン-3-イル) カルボニル-2 - (トリ-n-ブチルスタニル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール700mgより、(5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - [7 - (ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 1 - カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル469mgを得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.41 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 3.34-3.46 (3H, m), 4.29-4.43 (2H, m), 5.34 (1H, d, $J=13.6$ Hz), 5.57 (1H, d, $J=13.6$ Hz), 7.45 (1H, m), 7.72 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.09 (1H, s), 8.26 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.51 (1H, s), 8.72-8.85 (2H, m), 8.75-8.85 (1H, m), 9.72 (1H, m)

b) (5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - [7 - (ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 1 - カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム

実施例1b)と同様にして、(5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - [7 - (ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-

b] チアゾール-2-イル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル89mgより表題化合物50mgを得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.65ppm) : 1.16 (3H, d, J=6.3 Hz), 2.95 (2H, m), 3.24 (1H, m), 4.01 (1H, m), 4.09 (1H, m), 7.24 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.13 (1H, m), 8.36 (1H, m), 8.77 (1H, m)

[実施例39] (5R, 6S) -2-[7-(1-カルバモイルメチルピリジニウム-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル] -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩) (化合物番号60)

実施例2a) で用いた (1S, 5R, 6S) -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-2-[7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルの (5R, 6S) -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -2-[7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル111mgに換えた以外は実施例2a), 2b) と同様な方法により表題化合物32mgを得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.65ppm) : 1.15 (3H, d, J=6.4 Hz), 2.99 (2H, m), 3.28 (1H, m), 3.97 (1H, m), 4.09 (1H, m), 5.50 (2H, m), 7.58 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.03 (1H, m), 8.78 (1H, m), 9.06 (1H, m), 9.51 (1H, s)

[実施例40] (1S, 5R, 6S) -2-[7-(1-カルボキシルメチルピリジニウム-3-イル) [5, 1-b]チアゾール-2-イル] -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩) (化合物番号63)

実施例4a), 4b) と同様にして、(1S, 5R, 6S) -6-((1R) -

1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-[7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル 185 mg, ヒドロキシ酢酸4-ニトロベンジル 95 mgより表題化合物 25 mgを得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.65 ppm) : 1.13 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.20 (3H, d, J=6.3 Hz), 3.40 (1H, m), 3.49 (1H, m), 4.12-4.22 (2H, m), 5.24 (2H, s), 8.00 (1H, s), 8.09 (1H, m), 8.14 (1H, s), 8.82 (1H, m), 9.10 (1H, m), 9.52 (1H, s)

[実施例 41] (1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-[7-(ピリジン-1-イル)アセチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム (化合物番号 67)

a) (1S, 5R, 6S)-2-(7-クロロアセチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル

実施例 1a)と同様にして、(1R, 3R, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-オキソ-1-カルバベナム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル 2.85 gおよび7-クロロアセチル-2-(トリ-n-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール 1.66 gより、(1S, 5R, 6S)-2-(7-クロロアセチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル 1.01 gを得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.19 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.23 (3H, d, J=7.2 Hz), 3.4-3.45 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 3.95-4.1 (1H, m), 4.3-4.4 (1H, m), 4.92 (2H, s), 5.39 (1H, d, J=13.8 Hz), 5.52 (1H, d, J=13.8 Hz), 7.74 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.21 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.38 (1H, s), 8.60 (1H, s)

b) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (ピロリジン - 1 - イル) アセチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジル

(1S, 5R, 6S) - 2 - (7 - クロロアセチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジル 161 mg をアセトン 5 ml に溶解し、ヨウ化ナトリウム 67 mg を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応溶液に食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を N, N - ジメチルホルムアミド 5 ml に溶解し、ピロリジン 0.03 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄し、(1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (ピロリジン - 1 - イル) アセチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジルを得た。

NMR (DMSO - d₆) δ : 1.15 - 1.25 (6H, m), 1.7 - 1.8 (4H, m), 2.6 - 2.75 (4H, m), 3.4 - 3.45 (1H, m), 3.7 - 3.8 (1H, m), 3.85 - 4.1 (2H, m), 4.3 - 4.4 (1H, m), 5.39 (1H, d, J = 13.8 Hz), 5.52 (1H, d, J = 13.8 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.21 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.32 (1H, s), 8.54 (1H, s)

c) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (ピロリジン - 1 - イル) アセチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸ナトリウム

実施例 1 b) と同様にして、(1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (ピロリジン - 1 - イル) アセチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジル 200 mg より表題化合物 41.7 mg を得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.80 ppm) : 1.23 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.35 (3H, d, J=6.3 Hz), 2.1-2.2 (4H, m), 3.4-3.7 (6H, m), 4.25-4.4 (2H, m), 4.7-4.8 (2H, m), 7.93 (1H, s), 8.14 (1H, s)

実施例41と同様にして、化合物番号55, 61, 72, 93, 95, 111, 113の化合物を合成した。

[実施例42] (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [5 - (2-アミノエチル) チオメチル-ピリジン-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム (化合物番号68)

a) (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [5 - (2-アジドエチル) チオメチル-ピリジン-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル

実施例1a)と同様にして、(1R, 3R, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-2-オキソ-1-カルバベナム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル461mgおよび[7 - [5 - (2-アジドエチル) チオメチル-ピリジン-3-イル] カルボニル-2 - (トリ-n-ブチルスタニル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール856mgより、(1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [5 - (2-アジドエチル) チオメチル-ピリジン-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル457mgを得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.34 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.41 (3H, d, J=6.3 Hz), 2.62 (2H, t, J=6.7 Hz), 3.41 (1H, dd, J₁=6.6 Hz, J₂=3.0 Hz), 3.48 (2H, t, J=6.7 Hz), 3.57 (1H, m), 3.88 (2H, s), 4.34 (1H, m), 4.43 (1H, dd, J₁=9.7 Hz, J₂=2.9 Hz), 5.30 (1H, d, J=13.7 Hz), 5.54 (1H, d, J=13.7 Hz), 7.69 (2H,

d, $J=9.0$ Hz), 8.10 (1H, s), 8.25 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.58 (1H, s), 8.74 (1H, m), 8.81 (1H, m), 9.63 (1H, m)

b) (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [5 - (2-アミノエチル) チオメチル-ピリジン-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム

実施例 1b) と同様にして、(1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [5 - (2-アジドエチル) チオメチル-ピリジン-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 4-ニトロベンジル 96 mg より表題化合物 19 mg を得た。

NMR (D_2O) δ (HOD=4.65 ppm) : 0.99 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.18 (3H, d, $J=6.1$ Hz), 2.67 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 3.10 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 3.28-3.35 (2H, m), 3.62 (2H, s), 4.05-4.16 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.49 (1H, s)

[実施例 43] (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [5 - (2-アミノエチル) チオメチル-1-カルボキシメチルピリジニウム-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩) (化合物番号 69)

実施例 4a), 4b) と同様にして、(1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [5 - (2-アジドエチル) チオメチル-ピリジン-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 4-ニトロベンジル 105 mg, ヒドロキシ酢酸 4-ニトロベンジル 45 mg より表題化合物 9 mg を得た。
NMR (D_2O) δ (HOD=4.65 ppm) : 1.10 (3H, d, $J=6.8$

Hz), 1.18 (3H, d, J=6.3 Hz), 2.72 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.09 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.36-3.49 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.10-4.17 (2H, m), 5.19 (2H, s), 7.95 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.87 (1H, s), 9.11 (1H, s), 9.38 (1H, s)

【実施例44】 (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - [5 - (ピペラジン - 1 - イル) メチルピリジン - 3 - イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸ナトリウム (化合物番号80)

a) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - [5 - [4 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] メチルピリジン - 3 - イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸4 - ニトロベンジル

実施例1a)と同様にして、(1R, 3R, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 - カルバペナム - 3 - カルボン酸4 - ニトロベンジル337mgおよび7 - [5 - [4 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] メチルピリジン - 3 - イル] カルボニル - 2 - (トリ-n-ブチルスタニル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール780mgより、(1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - [5 - [4 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] メチルピリジン - 3 - イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸4 - ニトロベンジル172mgを得た。

NMR (CDCl₃) δ: 1.34 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.41 (3H, d, J=6.3 Hz), 2.45 (4H, m), 3.41 (1H, dd, J₁=6.3 Hz, J₂=2.9 Hz), 3.54 (5H, m), 3.66 (2H, s), 4.33 (1H, m), 4.44 (1H, dd, J₁=9.7 Hz, J₂=2.9 Hz), 5.23 (2H, s), 5.30 (1H, d, J=13.3 Hz), 5.54 (1

H, d, $J=13.3\text{ Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.69 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 8.09 (1H, s), 8.22 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.25 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 8.57 (1H, s), 8.69 (1H, dd, $J_1=2.1\text{ Hz}$, $J_2=2.0\text{ Hz}$), 8.74 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 9.67 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$)

b) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - [5 - (ピペラジン - 1 - イル) メチルピリジン - 3 - イル] カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸ナトリウム

実施例 1 b) と同様にして、(1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - [5 - [4 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] メチルピリジン - 3 - イル] カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジル 172 mg より表題化合物 59 mg を得た。

NMR (D_2O) δ (HOD = 4.65 ppm) : 1.03 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.18 (3H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 2.66 (4H, m), 3.15 (4H, m), 3.33 - 3.43 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.09 - 4.16 (2H, m), 7.77 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.12 (1H, m), 8.30 (1H, m), 8.66 (1H, m)

[実施例 45] (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [5 - (2 - アミノエチル) チオメチル - 1 - カルバモイルメチルピリジニウム - 3 - イル] カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩、塩酸塩) (化合物番号 81)

実施例 2 a), 2 b) と同様にして、(1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [5 - (2 - アジドエチル) チオメチル - ピリジン - 3 - イル] カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジル 114 mg より表題化合物 9 mg を得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.65 ppm) : 1.10 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.18 (3H, d, J=6.4 Hz), 2.72 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.11 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.37 (1H, m), 3.45 (1H, m), 4.01 (2H, s), 4.10-4.15 (2H, m), 5.51 (2H, s), 7.98 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.93 (1H, s), 9.19 (1H, s), 9.46 (1H, s)

[実施例46] (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [3 - (4-エチルピペラジン-1-イル) プロピオニル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム (化合物番号83)

実施例1とほぼ同様の方法により (1R, 3R, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-2-オキソ-1-カルバペナム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル 2.52 g および 7 - [3 - (チオモルホリン-4-イル) プロピオニル] - 2 - (トリ-n-ブチルスタニル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール 2.30 g より (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-2 - [7 - [3 - (チオモルホリン-4-イル) プロピオニル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルを合成した。この化合物をmCPBA処理した後、エチルピペラジン処理を行い (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [3 - (4-エチルピペラジン-1-イル) プロピオニル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルを合成した。この化合物 164.9 mg から表題化合物 33.4 mg を合成した。

NMR (DMSO-d₆) δ : 0.99 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.07 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.10 (3H, d, J=6.3 Hz), 2.43-2.60 (8H, m), 2.68 (4H, br s), 2.96 (2H, m), 3.00 (1H, m), 3.39 (1H, m), 3.85 (1H, m), 4.02 (1H, m), 4.97 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.08 (1H, s),

8. 15 (1H, s)

実施例46と同様にして、化合物番号46, 85の化合物を合成した。

[実施例47] (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [5 - (3-アミノプロピル) チオ-1-カルバモイルメチルピリジニウム-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩、塩酸塩) (化合物番号92)

実施例2a), 2b)と同様にして、(1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [5 - (3-アジドプロピル) チオ-ピリジン-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル141mgより表題化合物10mgを得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.65ppm) : 1.09 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.17 (3H, d, J=6.4 Hz), 2.00 (2H, m), 3.07 (2H, t, J=7.7 Hz), 3.22 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.35-3.47 (2H, m), 4.07-4.17 (2H, m), 5.46 (2H, s), 7.94 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.75 (1H, s), 9.01 (1H, s), 9.28 (1H, s)

[実施例48] (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-2 - [5-フェニル-7-(ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム (化合物番号94)

実施例1とほぼ同様の方法により (1R, 3R, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-2-オキソ-1-カルバベナム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル480mgおよび5-フェニル-7-(ピリジン-3-イル) カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール417mgより (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-2 - [5-フェニル-7-(ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 1-カルバベン-2-エ

ム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルを合成し、この化合物97.0mgから表題化合物48.0mgを合成した。

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.07 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.11 (3H, d, $J=6.1$ Hz), 3.09 (1H, m), 3.63 (1H, m), 3.91 (1H, m), 4.03 (1H, m), 4.96 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 7.45 (1H, m), 7.52-7.55 (3H, m), 7.96 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.40 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.59 (1H, s)

[実施例49] (1S, 5R, 6S)-2-[5-クロロ-7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム (化合物番号100)

a) (1S, 5R, 6S)-2-[5-クロロ-7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル

実施例1a)と同様にして、(1R, 3R, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-オキソ-1-カルバペナム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル474mgおよび5-クロロ-7-(ピリジン-3-イル)カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール730mgより、(1S, 5R, 6S)-2-[5-クロロ-7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル712mgを得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.35 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 1.41 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 3.42 (1H, dd, $J_1=6.6$ Hz, $J_2=3.0$ Hz), 3.57 (1H, m), 4.34 (1H, m), 4.43 (1H, dd, $J_1=9.7$ Hz, $J_2=2.7$ Hz), 5.31 (1H, d, $J=13.4$ Hz), 5.56 (1H, d, $J=13.4$ Hz), 7.46 (1H, m), 7.69 (2H,

d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.25 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.34 (1H, s), 8.77–8.84 (2H, m), 9.68 (1H, m)

b) (1S, 5R, 6S)–2–[5–クロロ–7–(ピリジン–3–イル)カルボニルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル]–6–((1R)–1–ヒドロキシエチル)–1–メチル–1–カルバベン–2–エム–3–カルボン酸ナトリウム

実施例1b)と同様にして、(1S, 5R, 6S)–2–[5–クロロ–7–(ピリジン–3–イル)カルボニルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル]–6–((1R)–1–ヒドロキシエチル)–1–メチル–1–カルバベン–2–エム–3–カルボン酸4–ニトロベンジル91mgより表題化合物49mgを得た。

NMR (D_2O) δ (HOD=4.65ppm): 0.97 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.19 (3H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.26–3.37 (2H, m), 4.07–4.17 (2H, m), 7.20 (1H, m), 7.57 (1H, s), 8.08 (1H, m), 8.37 (1H, m), 8.73 (1H, m)

[実施例50] (1S, 5R, 6S)–2–[5–クロロ–7–(1–カルバモイルメチルピリジニウム–3–イル)カルボニルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル]–6–((1R)–1–ヒドロキシエチル)–1–メチル–1–カルバベン–2–エム–3–カルボキシレート (分子内塩) (化合物番号102)

実施例2a), 2b)と同様にして、(1S, 5R, 6S)–2–[5–クロロ–7–(ピリジン–3–イル)カルボニルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル]–6–((1R)–1–ヒドロキシエチル)–1–メチル–1–カルバベン–2–エム–3–カルボン酸4–ニトロベンジル185mgより表題化合物76mgを得た。

NMR (D_2O) δ (HOD=4.65ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.5\text{ Hz}$), 1.13 (3H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 3.05–3.23 (2H, m), 3.91 (1H, m), 4.05 (1H, m), 5.39 (2H, s), 7.42 (1H, s), 7.82 (1H, m), 8.66 (1H, m), 8.91 (1H, m), 9.14 (1H, s)

[実施例51] (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - (1 - カルボキシメチルピリジウム - 3 - イル) カルボニル - 5 - フェニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩) (化合物番号104)

実施例4a), 4b) とほぼ同様の方法により (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [5 - フェニル - 7 - (ピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸4 - ニトロベンジル 130mg およびヒドロキシ酢酸4 - ニトロベンジルから表題化合物 47.0mg を合成した。
NMR (DMSO-d₆) δ : 1.06 (3H, d, J=7.1Hz), 1.16 (3H, d, J=6.3Hz), 3.11 (1H, dd, J₁=6.6Hz, J₂=2.4Hz), 3.65 (1H, m), 3.94 (1H, m), 4.00 (1H, dd, J₁=9.5Hz, J₂=2.7Hz), 5.04 (1H, d, J=5.4Hz), 5.64 (1H, d, J=15.8Hz), 5.81 (1H, d, J=15.8Hz), 7.49 7.58 (3H, m), 7.77 (1H, br s), 8.03 (2H, d, J=8.6Hz), 8.30 (1H, s), 8.35 (1H, m), 8.44 (1H, br s), 9.14 (1H, d, J=6.1Hz), 9.54 (1H, d, J=8.3Hz), 9.95 (1H, s)

[実施例52] (1S, 5R, 6S) - 2 - [5 - (4 - ジメチルアミノフェニル) - 7 - (ピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸ナトリウム (化合物番号105)

実施例1 とほぼ同様の方法により (1R, 3R, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 - カルバベナム - 3 - カルボン酸4 - ニトロベンジル 486mg および 5 - (4 - ジメチルアミノフェニル) - 7 - (ピリジン - 3 - イル) カルボニル - 2 - (トリ - n - ブチルスタニル) イミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 348mg より (1S, 5R, 6S) - 2 - [5 - (4 - ジメチルアミノフェニル) - 7 - (ピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロ

キシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジルを合成し、この化合物 104 mg から表題化合物 44.0 mg を合成した。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.07 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.11 (3H, d, J=6.4 Hz), 2.94 (6H, s), 3.09 (1H, dd, J₁=6.6 Hz, J₂=2.4 Hz), 3.59 (1H, m), 3.88 (1H, m), 4.01 (1H, dd, J₁=9.5 Hz, J₂=2.7 Hz), 4.96 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.80 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.57 (1H, m), 7.75 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.34 (1H, m), 8.70-8.72 (2H, m), 9.59 (1H, s)

[実施例 53] (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - (1 - カルバモイルメチルピリジウム - 3 - イル) カルボニル - 5 - (4 - ジメチルアミノフェニル) イミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩) (化合物番号 106)

実施例 2 とほぼ同様の方法により (1S, 5R, 6S) - 2 - [5 - (4 - ジメチルアミノフェニル) - 7 - (ピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジル 138 mg から表題化合物 35.0 mg を合成した。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.05 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.17 (3H, d, J=6.4 Hz), 3.01 (6H, s), 3.11 (1H, dd, J₁=6.6 Hz, J₂=2.7 Hz), 3.59 (1H, m), 3.92 (1H, m), 3.99 (1H, m), 5.02 (1H, d, J=5.4 Hz), 5.63 (1H, d, J=15.4 Hz), 5.86 (1H, d, J=15.4 Hz), 6.82 (2H, s), 7.78 (1H, br s), 7.81 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.32 (1H, s), 8.53 (1H, br s), 9.13 (1H, d, J=6.1 Hz), 9.48 (1H, d, J=8.3 Hz), 9.98 (1H, s)

[実施例 5 4] (1 S, 5 R, 6 S) - 2 - [7 - [1 - (3 - アミノプロピル) ピペリジン - 4 - イル] カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1 R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 (塩酸塩) (化合物番号 1 0 9)

a) (1 S, 5 R, 6 S) - 2 - [7 - [1 - (3 - アジドプロピル) ピペリジン - 4 - イル] カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1 R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジル

実施例 1 a) と同様にして、(1 R, 3 R, 5 R, 6 S) - 6 - ((1 R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 - カルバペナム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジル 6 5 8 mg および 7 - [1 - (3 - アジドプロピル) ピペリジン - 4 - イル] カルボニル - 2 - (トリ - n - プチルスタニル) イミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 1. 1 6 g より、(1 S, 5 R, 6 S) - 2 - [7 - [1 - (3 - アジドプロピル) ピペリジン - 4 - イル] カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1 R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジル 8 6 2 mg を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1. 3 0 (3 H, d, J = 6. 3 H z), 1. 4 0 (3 H, d, J = 6. 4 H z), 1. 7 8 - 2. 0 2 (6 H, m), 2. 1 4 (2 H, m), 2. 4 5 (2 H, t, J = 7. 1 H z), 2. 9 9 (2 H, m), 3. 3 5 (2 H, t, J = 6. 9 H z), 3. 3 7 - 3. 5 6 (3 H, m), 4. 3 2 (1 H, m), 4. 4 1 (1 H, dd, J₁ = 9. 8 H z, J₂ = 2. 7 H z), 5. 2 7 (1 H, d, J = 13. 6 H z), 5. 5 1 (1 H, d, J = 13. 6 H z), 7. 6 7 (2 H, d, J = 8. 7 H z), 8. 0 0 (1 H, s), 8. 2 4 (2 H, d, J = 8. 7 H z), 8. 5 1 (1 H, s)

b) (1 S, 5 R, 6 S) - 2 - [7 - [1 - (3 - アミノプロピル) ピペリジン - 4 - イル] カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1 R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 (塩酸塩)

実施例1b)と同様にして、(1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [1 - (3-アジドプロピル) ピペリジン-4-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル 862mgより表題化合物94mgを得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.80ppm) : 1.11 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.19 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.79 (2H, m), 2.06 (4H, m), 2.95-3.20 (6H, m), 3.36-3.65 (5H, m), 4.15 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J₁=9.3 Hz, J₂=2.7 Hz), 7.86 (1H, s), 7.96 (1H, s)

[実施例55] (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-2 - [5-メチルチオ-7-(ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム (化合物番号110)

a) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-2 - [5-メチルチオ-7-(ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル

実施例1a)と同様にして、(1R, 3R, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-2-オキソ-1-カルバベナム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル 1.10gおよび5-メチルチオ-7-(ピリジン-3-イル) カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール 1.88gより、(1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-2 - [5-メチルチオ-7-(ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル 1.78gを得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.34 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.41 (3H, d, J=6.1 Hz), 2.75 (3H, s), 3.40 (1H, dd, J₁=6.5 Hz, J₂=2.8 Hz), 3.57 (1H, m), 4.33 (1H, m), 4.

4.3 (1H, dd, $J_1=9.7$ Hz, $J_2=2.8$ Hz), 5.30 (1H, d, $J=13.4$ Hz), 5.56 (1H, d, $J=13.4$ Hz), 7.46 (1H, m), 7.69 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.25 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.33 (1H, s), 8.76–8.84 (2H, m), 9.83 (1H, m)

b) (1S, 5R, 6S)–6–((1R)–1–ヒドロキシエチル)–1–メチル–2–[5–メチルチオ–7–(ピリジン–3–イル)カルボニルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル]–1–カルバベン–2–エム–3–カルボン酸ナトリウム

実施例 1b) と同様にして、(1S, 5R, 6S)–6–((1R)–1–ヒドロキシエチル)–1–メチル–2–[5–メチルチオ–7–(ピリジン–3–イル)カルボニルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル]–1–カルバベン–2–エム–3–カルボン酸 4–ニトロベンジル 108 mg より表題化合物 37 mg を得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.65 ppm): 0.99 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.21 (3H, d, $J=6.1$ Hz), 2.42 (3H, s), 3.28–3.39 (2H, m), 4.10–4.19 (2H, m), 7.25 (1H, m), 7.56 (1H, s), 8.23 (1H, m), 8.37 (1H, m), 8.87 (1H, m)

[実施例 56] (1S, 5R, 6S)–2–[7–(1–カルバモイルメチルピリジニウム–3–イル)カルボニル–5–メチルチオイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル]–6–((1R)–1–ヒドロキシエチル)–1–メチル–1–カルバベン–2–エム–3–カルボキシレート (分子内塩) (化合物番号 114)

実施例 2a), 2b) と同様にして、(1S, 5R, 6S)–6–((1R)–1–ヒドロキシエチル)–1–メチル–2–[5–メチルチオ–7–(ピリジン–3–イル)カルボニルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル]–1–カルバベン–2–エム–3–カルボン酸 4–ニトロベンジル 162 mg より表題化合物 9 mg を得た。

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.13 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.19 (3H, d, $J=6.1$ Hz), 2.67 (3H, s), 3.15 (1H, dd, $J_1=6.8$ Hz, $J_2=2.7$ Hz), 3.66 (1H, m), 3.97 (1H, m), 4.10 (1H, dd, $J_1=9.3$ Hz, $J_2=2.7$ Hz), 5.07 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 5.60 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 5.83 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 7.20 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.34 (1H, m), 8.45 (1H, s), 9.14 (1H, m), 9.50 (1H, m), 9.87 (1H, s)

[実施例57] (1S, 5R, 6S) - 2 - [5-ホルミル-7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル] - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム (化合物番号117)

a) (1S, 5R, 6S) - 2 - [5-ホルミル-7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル] - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル

実施例1a)と同様にして、(1R, 3R, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-2-オキソ-1-カルバベナム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル1.04gおよび5-ホルミル-7-(ピリジン-3-イル)カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール1.56gより、(1S, 5R, 6S) - 2 - [5-ホルミル-7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル] - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル1.12gを得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.37 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 1.41 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 3.42 (1H, dd, $J_1=6.4$ Hz, $J_2=3.0$ Hz), 3.69 (1H, m), 4.34 (1H, m), 4.45 (1H, dd, $J_1=9.7$ Hz, $J_2=2.9$ Hz), 5.33 (1H, d, $J=13.4$ Hz), 5.57 (1H, d, $J=13.4$ Hz), 7.51 (1H, m), 7.69 (2H,

d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.25 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.82–8.89 (2H, m), 8.92 (1H, s), 9.83 (1H, m), 9.88 (1H, s)

b) (1S, 5R, 6S)–2–[5–ホルミル–7–(ピリジン–3–イル)カルボニルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル]–6–((1R)–1–ヒドロキシエチル)–1–メチル–1–カルバベン–2–エム–3–カルボン酸ナトリウム

実施例1b)と同様にして、(1S, 5R, 6S)–2–[5–ホルミル–7–(ピリジン–3–イル)カルボニルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル]–6–((1R)–1–ヒドロキシエチル)–1–メチル–1–カルバベン–2–エム–3–カルボン酸4–ニトロベンジル209mgより表題化合物54mgを得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.65ppm) : 1.01 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.21 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.30–3.45 (2H, m), 4.10–4.19 (2H, m), 7.34 (1H, m), 8.12 (1H, s), 8.31 (1H, m), 8.48 (1H, m), 8.98 (1H, s), 9.40 (1H, s)

[実施例58] (1S, 5R, 6S)–2–[7–[1–(3–アミノプロピル)–5–カルボキシピリジニウム–3–イル]カルボニルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル]–6–((1R)–1–ヒドロキシエチル)–1–メチル–1–カルバベン–2–エム–3–カルボキシレート (分子内塩、塩酸塩) (化合物番号123)

a) (1S, 5R, 6S)–6–((1R)–1–ヒドロキシエチル)–1–メチル–2–[7–[5–(4–ニトロベンジルオキシカルボニル)ピリジン–3–イル]カルボニルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル]–1–カルバベン–2–エム–3–カルボン酸4–ニトロベンジル

実施例1a)と同様にして、(1R, 3R, 5R, 6S)–6–((1R)–1–ヒドロキシエチル)–1–メチル–2–オキソ–1–カルバペナム–3–カルボン酸4–ニトロベンジル98mgおよび7–[5–(4–ニトロベンジルオキシカ

ルボニル) ピリジン-3-イル] カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール 198mg より、(1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-[7-[5-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピリジン-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル]-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 4-ニトロベンジル 97.2mg を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.34 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.41 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 3.41 (1H, dd, $J_1=6.3$ Hz, $J_2=2.7$ Hz), 3.5-3.65 (1H, m), 4.25-4.4 (1H, m), 4.44 (1H, dd, $J_1=9.6$ Hz, $J_2=2.7$ Hz), 5.29 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 5.54 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 5.54 (2H, s), 7.6-7.75 (4H, m), 8.11 (1H, s), 8.2-8.3 (4H, m), 8.57 (1H, m), 9.4-9.5 (2H, m), 9.9-9.95 (1H, m)

b) (1S, 5R, 6S)-2-[7-[1-(3-アミノプロピル)-5-カルボキシピリジニウム-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル]-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩、塩酸塩)

実施例 4a)、4b) と同様にして、(1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-[7-[5-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピリジン-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル]-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 4-ニトロベンジル 97.2mg および 3-アジド-1-プロパノール 27.0mg より表題化合物 11.5mg を得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.80 ppm): 1.07 (3H, d, $J=7.5$ Hz), 1.26 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 2.5-2.7 (2H, m), 3.2-3.4 (4H, m), 4.0-4.3 (2H, m), 4.8-5.0 (2H, m), 7.82 (1H, s), 7.98 (1H, s), 9.15 (1H, s), 9.22 (1H, s), 9.69 (1H, s)

[実施例59] (1S, 5R, 6S) - 2 - [5 - アセチル - 7 - (ピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸ナトリウム (化合物番号125)

a) (1S, 5R, 6S) - 2 - [5 - アセチル - 7 - (ピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸4 - ニトロベンジル

実施例1a)と同様にして、(1R, 3R, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 - カルバベナム - 3 - カルボン酸4 - ニトロベンジル 269mg および 5 - アセチル - 7 - (ピリジン - 3 - イル) カルボニル - 2 - (トリ - n - ブチルスタニル) イミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 437mg より、(1S, 5R, 6S) - 2 - [5 - アセチル - 7 - (ピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸4 - ニトロベンジル 112mg を得た。

NMR (DMSO - d₆) δ : 1.15 - 1.25 (6H, m), 2.68 (3H, s), 3.45 - 3.5 (1H, m), 3.8 - 3.95 (1H, m), 4.0 - 4.1 (1H, m), 4.35 - 4.4 (1H, m), 5.38 (1H, d, J = 13.8 Hz), 5.51 (1H, d, J = 13.8 Hz), 7.6 - 7.75 (3H, m), 8.17 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.75 - 8.9 (3H, m), 9.6 - 9.65 (1H, m)

b) (1S, 5R, 6S) - 2 - [5 - アセチル - 7 - (ピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸ナトリウム

実施例1b)と同様にして、(1S, 5R, 6S) - 2 - [5 - アセチル - 7 - (ピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン -

2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル 112 mg より表題化合物 18.8 mg を得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.80 ppm) : 1.01 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.34 (3H, d, J=6.3 Hz), 2.33 (3H, s), 3.2-3.4 (2H, m), 4.1-4.3 (2H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.88 (1H, s), 8.25-8.3 (1H, m), 8.45-8.5 (1H, m), 8.98 (1H, s)

[実施例60] (1S, 5R, 6S) - 2 - [5-アセチル-7-(1-カルバモイルメチルピリジニウム-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル] - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩) (化合物番号126)

実施例2a), 2b)と同様にして、(1S, 5R, 6S) - 2 - [5-アセチル-7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル] - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル 52.1 mg より表題化合物 1.5 mg を得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.80 ppm) : 1.00 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.31 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.47 (3H, s), 3.2-3.4 (2H, m), 4.0-4.3 (2H, m), 5.66 (2H, s), 7.94 (1H, s), 8.15-8.25 (1H, m), 8.9-9.0 (1H, m), 9.3-9.4 (1H, m), 9.52 (1H, s)

[実施例61] (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-2 - [5-メチルチオ-7-[1-(3-スルファモイルアミノプロピル)ピリジニウム-3-イル]カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル] - 1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩) (化合物番号132)

実施例4a), 4b)と同様にして、(1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-2 - [5-メチルチオ-7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル] - 1

ーカルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル222mg、3-
(4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノスルホニル) アミノプロパノール
166mgより表題化合物41mgを得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.65ppm) : 1.00 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.18 (3H, d, J=6.3 Hz), 2.14-2.27 (4H, m), 3.09 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.23-3.35 (2H, m), 4.04 (1H, m), 4.13 (1H, m), 4.65 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.96 (1H, m), 8.83 (1H, m), 8.91 (1H, m), 9.51 (1H, s)

[実施例62] (1S, 5R, 6S)-2-[5-クロロ-7-[1-(3-スルファモイルアミノプロピル)ピリジニウム-3-イル]カルボニルイミダゾ
[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩) (化合物番号133)

実施例4a), 4b)と同様にして、(1S, 5R, 6S)-2-[5-クロロ-7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル218mg、3-(4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノスルホニル)アミノプロパノール160mgより表題化合物64mgを得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.65ppm) : 1.07 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.19 (3H, d, J=6.3 Hz), 2.24 (2H, m), 3.09 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.29-3.41 (2H, m), 4.05-4.17 (2H, m), 4.72 (2H, m), 7.71 (1H, s), 7.99 (1H, m), 8.88 (1H, m), 9.00 (1H, m), 9.41 (1H, s)

[実施例63] (1S, 5R, 6S)-2-[7-(1-カルボキシメチルピリジニウム-3-イル)カルボニル-5-フェニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-

カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩) (化合物番号 134)

実施例 4 とほぼ同様の方法により (1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-[5-フェニル-7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ニトロベンジル 115mg およびヒドロキシ酢酸 4-ニトロベンジルから表題化合物 19.0mg を合成した。

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.12 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.17 (3H, d, J=6.1 Hz), 3.14 (1H, dd, J₁=6.6 Hz, J₂=2.4 Hz), 3.71 (1H, m), 3.94 (1H, m), 4.07 (1H, dd, J₁=9.3 Hz, J₂=2.7 Hz), 5.01 (1H, d, J=5.4 Hz), 5.05 (2H, s), 7.51-7.59 (3H, m), 8.05 (2H, d, J=6.8 Hz), 8.23 (1H, m), 8.44 (1H, s), 9.00 (1H, d, J=6.1 Hz), 9.51 (1H, d, J=8.3 Hz), 9.70 (1H, s)

[実施例 64] (1S, 5R, 6S)-2-[5-カルバモイル-7-(1-カルバモイルメチルピリジニウム-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩) (化合物番号 143)

a) (1S, 5R, 6S)-2-[5-カルバモイル-7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 4-ニトロベンジル

実施例 1a) と同様にして、(1R, 3R, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-オキソ-1-カルバベナム-3-カルボン酸 4-ニトロベンジル 210mg および 5-カルバモイル-7-(ピリジン-3-イル)カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール 342mg より、(1S, 5R, 6S)-2-[5-カルバモイル-7-

ー (ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -6- ((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル 239 mgを得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.15-1.25 (6H, m), 3.45-3.5 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 4.35-4.4 (1H, m), 5.16 (1H, d, J=4.8 Hz), 5.40 (1H, d, J=13.5 Hz), 5.53 (1H, d, J=13.5 Hz), 7.55-7.65 (1H, m), 7.72 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.86 (1H, br s), 8.19 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.34 (1H, br s), 8.8-8.85 (1H, m), 8.95-9.0 (1H, m), 9.65-9.7 (1H, m)

b) (1S, 5R, 6S)-2-[5-カルバモイル-7-(1-カルバモイルメチルピリジニウム-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -6- ((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩)

実施例 2 a), 2 b) と同様にして、(1S, 5R, 6S)-2-[5-カルバモイル-7-(ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -6- ((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル 95 mg より表題化合物 8.6 mgを得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.80 ppm): 0.9-1.1 (3H, m), 1.25-1.35 (3H, m), 3.2-3.4 (2H, m), 4.0-4.3 (2H, m), 5.6-5.8 (2H, m), 7.7-7.8 (1H, m), 8.0-8.2 (1H, m), 8.8-9.0 (1H, m), 9.2-9.4 (2H, m), 9.4-9.5 (1H, m)

[実施例 65] (1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-[7-[1-(2-スルファモイルアミノエチル)ピリジニウム-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩) (化合物

番号148)

実施例4a) で用いた3-アジド-1-プロパノールを2-(4-ニトロベンジロキシカルボニルアミノスルホニル) アミノエタノール57.2mgに換え、(1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-[7-(ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ[5, 1-b] チアゾール-2-イル]-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルを585mg用いた以外は、実施例4a), 4b) と同様な方法により表題化合物101mgを得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.14-1.21 (6H, m), 3.16 (1H, dd, $J_1=6.0$ Hz, $J_2=2.6$ Hz), 3.42-3.57 (3H, m), 3.95 (1H, m), 4.09 (1H, dd, $J_1=9.5$ Hz, $J_2=2.7$ Hz), 4.84 (2H, m), 5.07 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 6.80 (2H, s), 7.29 (1H, brs), 8.27 (1H, s), 8.32 (1H, m), 8.35 (1H, s), 9.14 (1H, m), 9.52 (1H, s), 9.78 (1H, s)

[実施例66] (1S, 5R, 6S)-2-[5-(2-アミノエチル) チオ-7-(ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ[5, 1-b] チアゾール-2-イル]-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム (化合物番号173)

a) (1S, 5R, 6S)-2-[5-(2-アジドエチル) チオ-7-(ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ[5, 1-b] チアゾール-2-イル]-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル

実施例1a) と同様にして、(1R, 3R, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-オキソ-1-カルバペナム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル910mgおよび5-(2-アジドエチル) チオ-7-(ピリジン-3-イル) カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル) イミダゾ[5, 1-b] チアゾール1.59gより、(1S, 5R, 6S)-2-[5-(2-アジドエチル) チオ-7-(ピリジン-3-イル) カルボニルイミ

ダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -6- ((1R)-1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル 853mgを得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.34 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 1.41 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 3.35 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 3.41 (1H, dd, $J_1=6.6$ Hz, $J_2=2.7$ Hz), 3.57 (1H, m), 3.68 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 4.33 (1H, m), 4.43 (1H, dd, $J_1=9.7$ Hz, $J_2=2.7$ Hz), 5.31 (1H, d, $J=13.4$ Hz), 5.56 (1H, d, $J=13.4$ Hz), 7.47 (1H, m), 7.69 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.25 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.38 (1H, s), 8.76-8.88 (2H, m), 9.78 (1H, m)

b) (1S, 5R, 6S) -2- [5- (2-アミノエチル) チオ-7- (ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -6- ((1R)-1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム

実施例1b)と同様にして、(1S, 5R, 6S) -2- [5- (2-アジドエチル) チオ-7- (ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -6- ((1R)-1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル 110mgより表題化合物 42mgを得た。

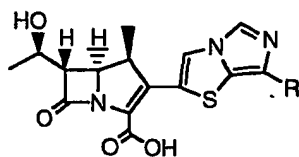
NMR (D₂O) δ (HOD=4.65 ppm): 0.98 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 1.22 (3H, d, $J=6.1$ Hz), 3.33-3.44 (6H, m), 4.13-4.22 (2H, m), 7.25 (1H, m), 7.70 (1H, s), 8.10 (1H, m), 8.19 (1H, m), 8.82 (1H, m)

[実施例67] (1S, 5R, 6S) -2- [5- (2-アミノエチル) チオ-7- (1-カルボキシメチルピリジニウム-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -6- ((1R)-1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩)
(化合物番号169)

実施例 4 a), 4 b) と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 2 - [5 - (2 - アジドエチル) チオ - 7 - (ピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1 R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジル 220 mg, ヒドロキシ酢酸 4 - ニトロベンジル 85 mg より表題化合物 63 mg を得た。

NMR (D₂O) δ (H₂O = 4.65 ppm) : 1.06 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.19 (3H, d, J = 6.4 Hz), 3.32 - 3.46 (6H, m), 4.10 - 4.19 (2H, m), 5.24 (2H, s), 7.81 (1H, s), 8.00 (1H, m), 8.79 (1H, m), 8.98 (1H, m), 9.64 (1H, s)

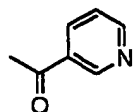
化合物 1 ~ 175 の化学構造は下記の通りである。



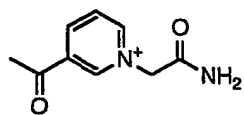
化合物番号

R

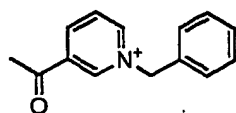
1



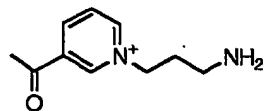
2



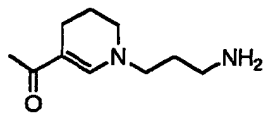
3



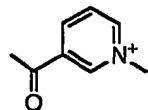
4



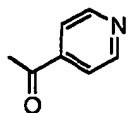
5



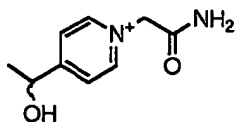
6



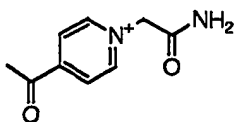
7



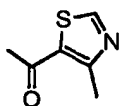
8



9



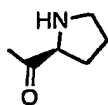
10



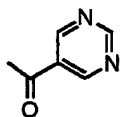
化合物番号

R

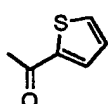
11



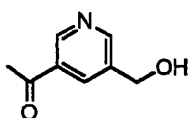
12



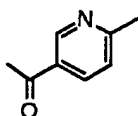
13



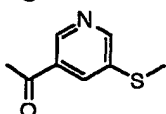
14



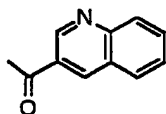
15



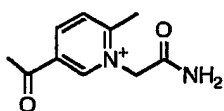
16



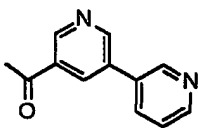
17



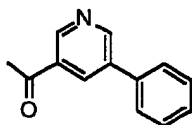
18



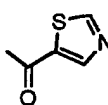
19



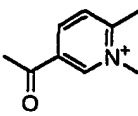
20



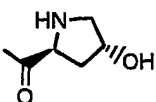
21



22



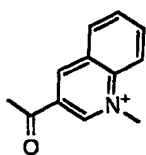
23



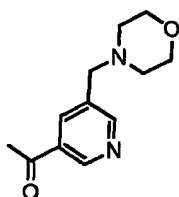
化合物番号

R

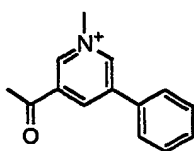
24



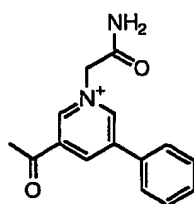
25



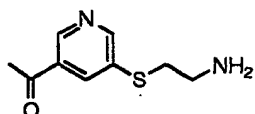
26



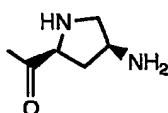
27



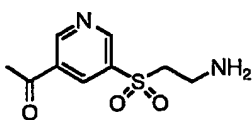
28



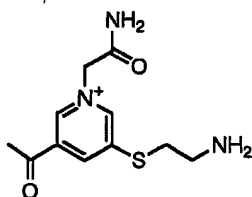
29



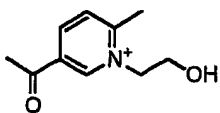
30



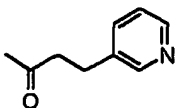
31



32



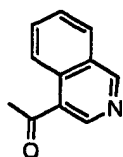
33



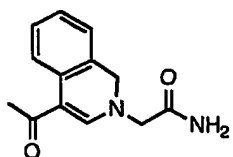
化合物番号

R

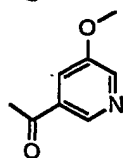
34



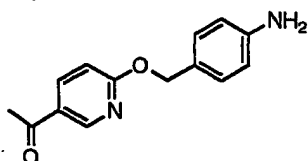
35



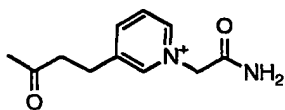
36



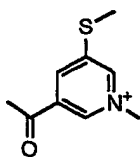
37



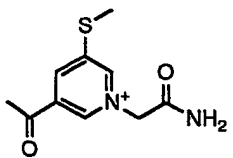
38



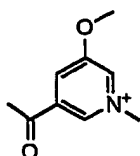
39



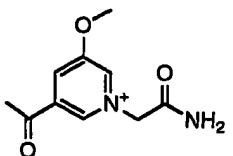
40



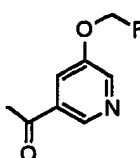
41



42



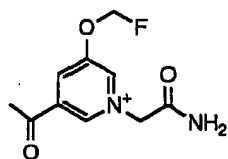
43



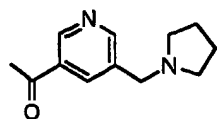
化合物番号

R

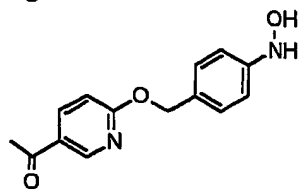
44



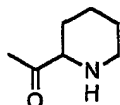
45



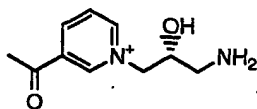
46



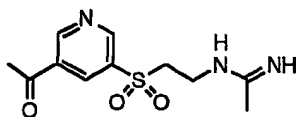
47



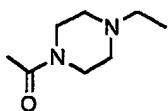
48



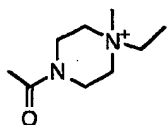
49



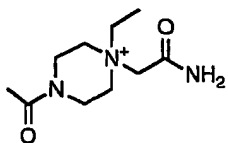
50



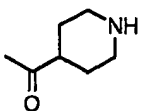
51



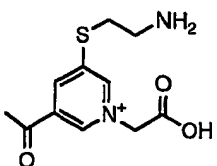
52



53



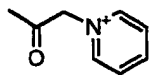
54



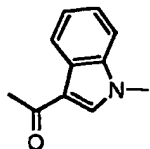
化合物番号

R

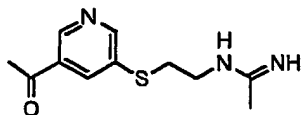
55



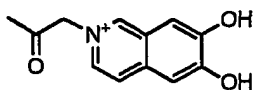
56



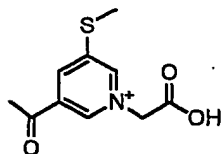
57



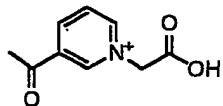
61



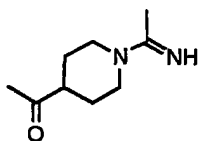
62



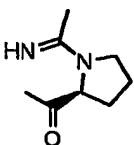
63



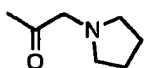
65



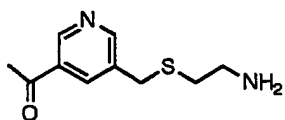
66



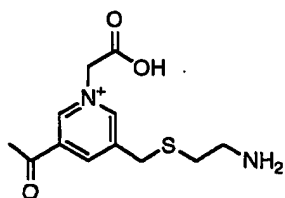
67



68



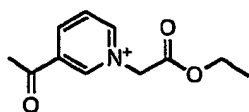
69



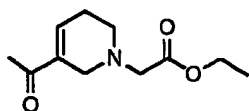
化合物番号

R

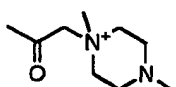
70



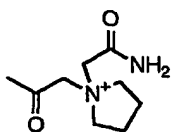
71



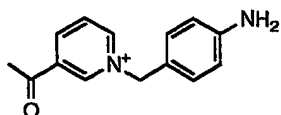
72



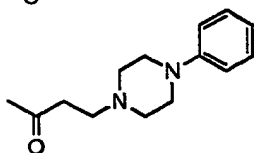
75



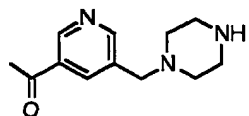
76



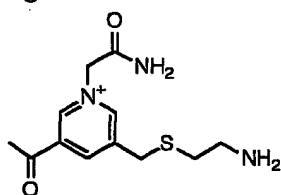
79



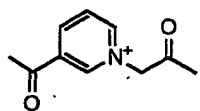
80



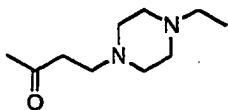
81



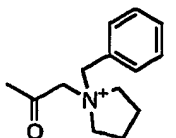
82



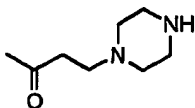
83



84



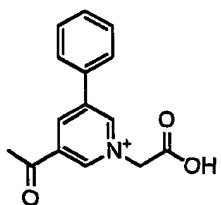
85



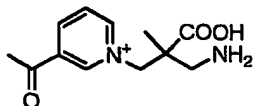
化合物番号

R

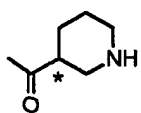
86



87

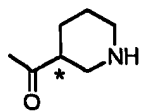


88



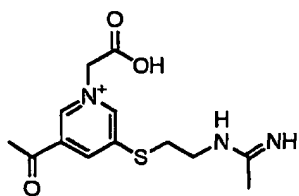
* RS单一

89

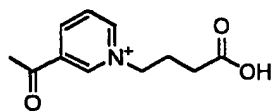


* RS混合物

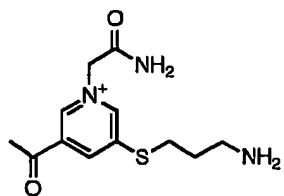
90



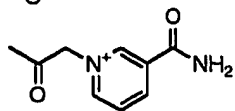
91



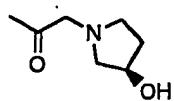
92



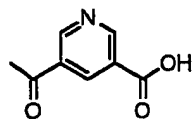
93



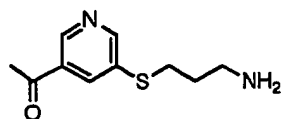
95



96



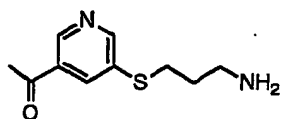
97



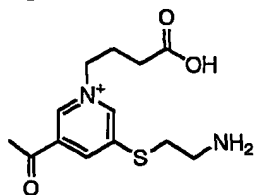
化合物番号

R

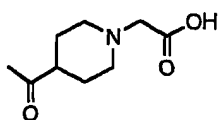
98



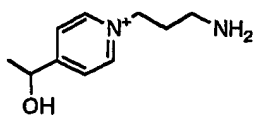
99



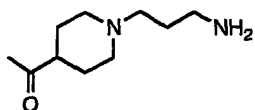
101



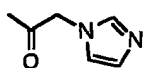
103



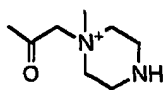
109



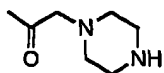
111



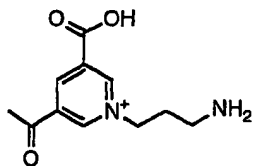
112



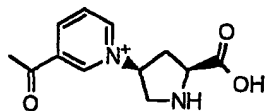
113



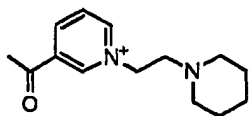
123



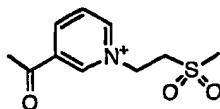
135



141



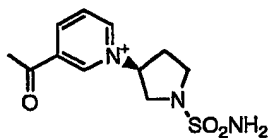
142



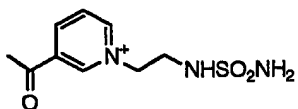
化合物番号

R

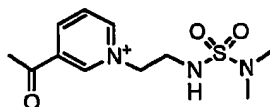
146



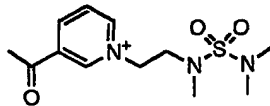
148



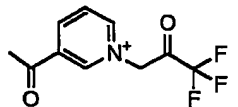
151



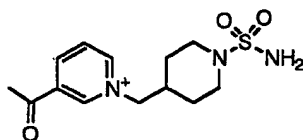
152



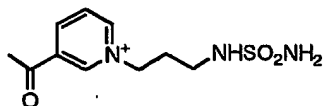
153



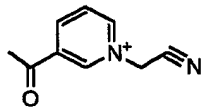
155



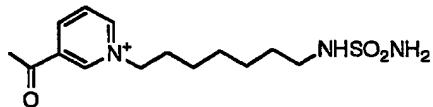
156



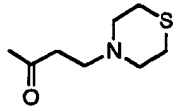
157



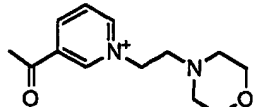
158



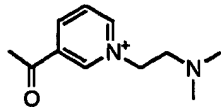
160



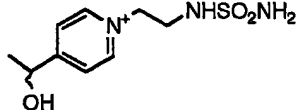
162



163



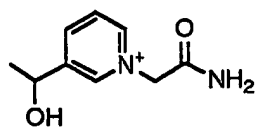
164



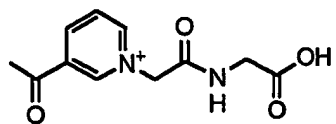
化合物番号

R

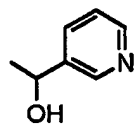
166

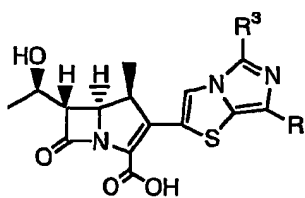


171



172

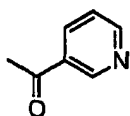




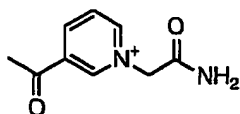
化合物番号

 R^3 R

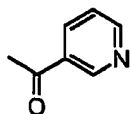
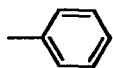
74

CH₃

77

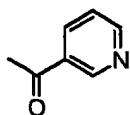
CH₃

94



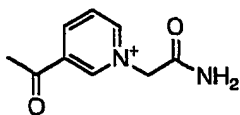
100

Cl

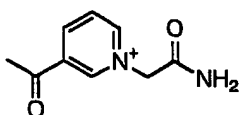
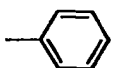


102

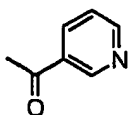
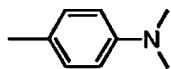
Cl



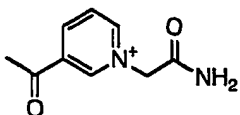
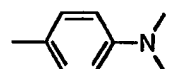
104



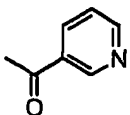
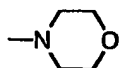
105



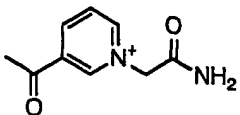
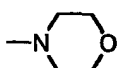
106



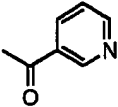
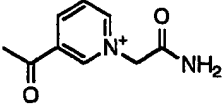

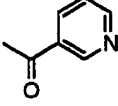

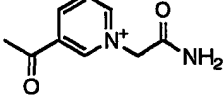
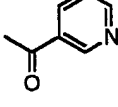
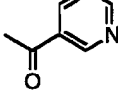
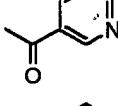
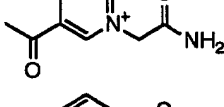
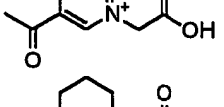
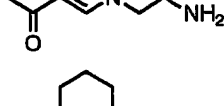
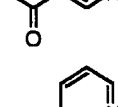
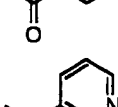

107



108



125

化合物番号	R ³	R
110	SCH ₃	
114	SCH ₃	
115		
116		
117	CHO	
118	SO ₂ CH ₃	
119	CH ₂ OH	
120	CH ₂ OH	
121	SCH ₃	
122	SO ₂ CH ₃	
124	COCH ₃	
125	COCH ₃	
126	COCH ₃	

126

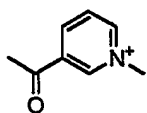
化合物番号

R³

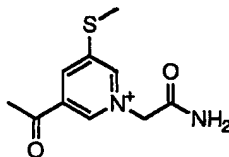
R

127

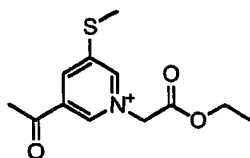
CHO



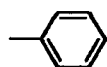
128

C₂H₅

129

C₂H₅

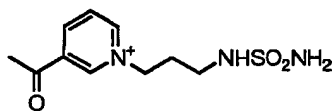
130



131

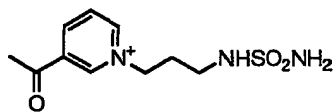


132

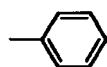
SCH₃

133

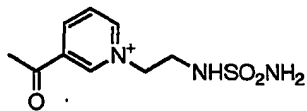
Cl



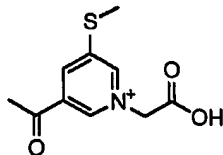
134



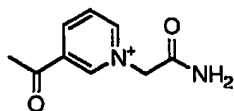
136

SCH₃

137

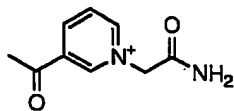
C₂H₅

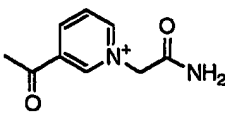
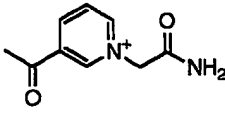
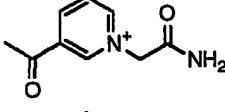
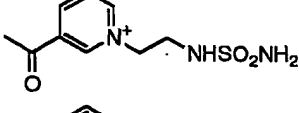

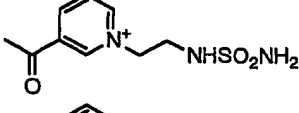
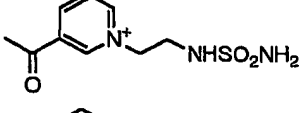

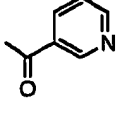
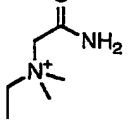
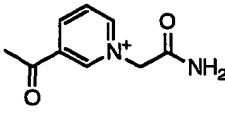
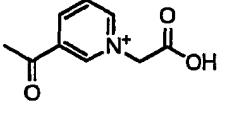
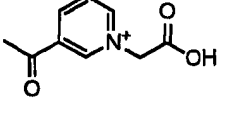
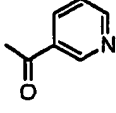
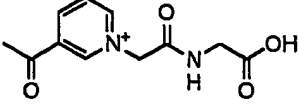
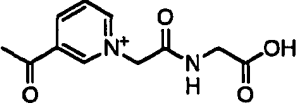
138

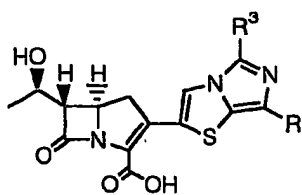
C₂H₅

139

CHO



化合物番号	R ³	R
140	Br	
143	CONH2	
145	CH2OCH3	
147	Br	
154		
161	Cl	
165		
167		
169	S-CH2-CH2-NH2	
170	S-CH2-CH2-OH	
173	S-CH2-CH2-NH2	
174	S-CH2-CH2-N3	
175	S-CH2-CH2-NH2	



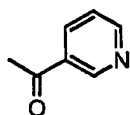
化合物番号

R³

R

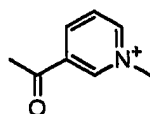
58

H



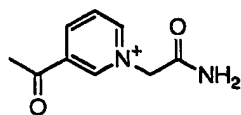
59

H



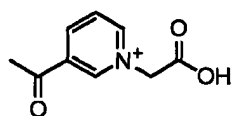
60

H

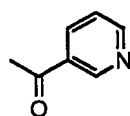


64

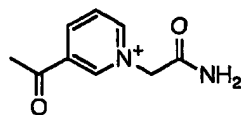
H



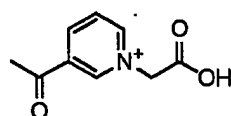
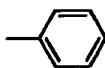
73

CH₃

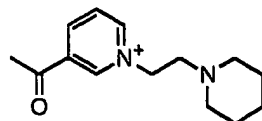
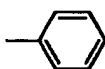
78

CH₃

144

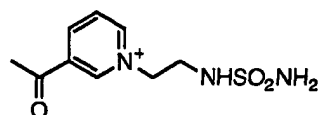


149



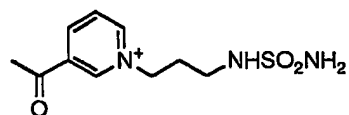
150

H



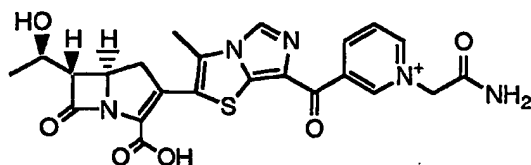
159

H



化合物番号

168



〔製剤例 1〕 注射用製剤

1 バイアル中、実施例 1 の化合物を 1 0 0 0 m g (力価) 含有するよう無菌的に分注して注射用製剤を得た。

〔製剤例 2〕 直腸投与用ソフトカプセル剤

オリーブ油 1 6 0 部 (力価)

ポリキシエチレンラウリルエーテル 1 0 部 (力価)

ヘキサメタン酸ナトリウム 5 部 (力価)

からなる均一な基剤に実施例 1 の化合物 2 5 0 部 (力価) を加え均一に混合し、2 5 0 m g (力価) / カプセルになるよう直腸用ソフトカプセルに充填して直腸投与用ソフトカプセル剤を得た。

〔試験例 1〕 抗菌活性

以下に、本発明の新規カルバペネム誘導体のうちの代表的化合物の各種病原菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC、 $\mu\text{g}/\text{ml}$) を CHEMOTHERAPY, vol. 16, No. 1, 99, 1968. 記載の方法に準じて測定し、結果を表 1 に示した。測定培地は、Sensitivity Disk agar-N + 5% Horse blood であり、接種菌量は、 $10^6\text{CFU}/\text{ml}$ である。

表 1

Test Organisms	実施例 1 の化合物	実施例 2 の化合物	実施例 3 9 の化合物	化合物 A	化合物 B	化合物 C
S. aureus 209P JC-1	<0.008	<0.008	0.008	0.016	<0.006	0.008
S. aureus M126*	1	0.5	0.25	1	1.56	4
S. aureus M126 HR*	4	2	1	8	6.25	64
S. pneumoniae PRC9**	0.031	0.031	0.031	0.063	0.1	0.25

B. catarrhalis W-0500	0.016	0.016	0.031	0.031	<0.025	0.063
H. influenzae PRC44	0.031	0.031	0.063	0.031	0.1	8
E. coli NIHJ JC-2	1	0.031	0.031	0.125	3.13	0.125
K. pneumoniae PCI602	1	0.063	0.031	0.25	3.13	0.25

[†]メチシリン高度耐性株

^{**}ペニシリン高度耐性株

化合物A：(1S, 5R, 6S) - 2 - (7 - アセチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸ナトリウム (WO 98/32760号の実施例134の化合物)

化合物B：(1S, 5R, 6S) - 2 - (7 - ベンゾイルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸ナトリウム (WO 00/06581号の実施例37の化合物)

化合物C：イミベネム

本発明の式(I)および式(II)の化合物であるカルバベネム誘導体は、MRSA、PRSP、インフルエンザ菌、 β -ラクタマーゼ産生菌を含む各種病原菌に対して強い抗菌力を有している。

本発明の式(I)および式(II)の化合物であるカルバベネム誘導体は、先願化合物である化合物A、化合物Bのカルバベネム誘導体に比べて特にメチシリン高度耐性黄色ブドウ球菌に対する抗菌力において、明らかな優位性がある。

[試験例2] 治療効果

以下に、本発明の新規カルバベネム誘導体のうちの代表的化合物の、MRSA全身感染マウスに対する治療効果を次の方法により測定し、結果を表2に示した。すなわち、マウス(n=8)にシクロホスファミド(cyclophosphamide)200mg/kgを腹腔内投与して、4日後に黄色ブドウ球菌MF126(MRSA)を腹腔内接種し、感染させた。感染後、2時間および4時間後にシラスタチン(1mg/mouse)および各投与量のカルバベネム化合物を皮下投与し、感染7日後の生存率によりED₅₀を算出した。

表 2

	ED ₅₀ (mg/mouse)
接種菌量 2.5×10^6 CFU/mouse	
実施例 37 の化合物	0.139
接種菌量 2.8×10^6 CFU/mouse	
実施例 2 の化合物	0.07
実施例 11 の化合物	0.25
バンコマイシン	0.50
接種菌量 2.9×10^6 CFU/mouse	
実施例 39 の化合物	0.02
接種菌量 5.9×10^6 CFU/mouse	
実施例 65 の化合物	0.32
バンコマイシン	0.71

本発明の式 (I) および式 (II) の化合物であるカルバベネム誘導体は、*in vivo*において、MRSA治療薬として用いられているバンコマイシンよりも明らかに優れた治療効果を示した。

〔試験例 3〕 急性毒性試験

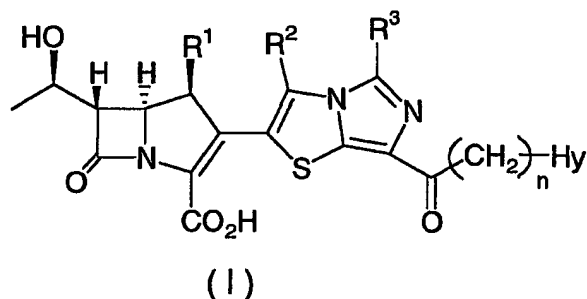
実施例 1 の化合物についてマウス (ICR, オス) 一群 3 匹とし投与量 2000 mg/kg で静脈内投与したところ全例生存した。

〔試験例 4〕 急性毒性試験

実施例 2 の化合物についてマウス (ICR, オス) 一群 3 匹とし投与量 1000 mg/kg で静脈内投与したところ全例生存した。

請求の範囲

1. 式(I)の化合物またはその薬学上許容される塩。



[上記式中、

R^1 は水素原子またはメチル基を表し、

R^2 および R^3 は、同一でも異なってもよく、それぞれ、
水素原子；

ハロゲン原子；

低級アルキル基（この低級アルキル基はハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ基、低級シクロアルキル基、N，N－ジ低級アルキルアミノ基またはN－カルバモイル低級アルキル－N，N－ジ低級アルキルアンモニオ基により置換されていてもよい）；

低級シクロアルキル基；

低級アルキルカルボニル基（この低級アルキルカルボニル基のアルキル部分は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ基、低級シクロアルキル基、N，N－ジ低級アルキルアミノ基またはN－カルバモイル低級アルキル－N，N－ジ低級アルキルアンモニオ基により置換されていてもよい）；

カルバモイル基；

アリール基（このアリール基は1または2の低級アルキル基により置換されていてもよいアミノ基により置換されていてもよい）；

低級アルキルチオ基（この低級アルキルチオ基のアルキル部分は、アミノ基、水酸基、アジド基、ハロゲン原子、シアノ基、カルバモイル基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、または低級アルキルチオ基により置換されていてもよい）；

モルホリニル基；

低級アルキルスルホニル基；または

ホルミル基；

を表し、

nは、0から4の整数を表し、

Hyは、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1～4個の異種原子を有する、4～7員の単環式のまたは9または10員の二環式の飽和または不飽和の複素環式基を表し、

Hyが表す飽和または不飽和の複素環式基は、

ハロゲン原子；

シアノ基；

低級アルキル基（この低級アルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、カルボキシルメチル置換カルバモイル基、アミノ基、N，N－ジ低級アルキルアミノ基、アミノ基により置換されていてもよいアリール基、アミノスルホニル基またはカルボキニル基により置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1～複数個の異種原子を有する単環または二環式の複素環式基、カルボキシル基、イミノ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニル基、アミノスルホニルアミノ基、アミノ低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、（N，N－ジ低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基、N'－（N，N－ジ低級アルキルアミノ）スルホニル－N'－低級アルキルアミノ基、ハロゲン化低級アルキルカルボニル基、N－アミノスルホニルピペリジニル基、またはシアノ基からなる群から選択される基で置換されていてもよい）；

低級アルキルチオ基（このアルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、およびアリール基からなる群から選択され

る基で置換されていてもよい) ;

低級アルキルスルホニル基 (このアルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、1-イミノエチルアミノ基、およびアリール基からなる群から選択される基で置換されていてもよい) ;

水酸基 ;

低級アルコキシ基 ;

ヒドロキシアミノフェニル置換低級アルコキシ基 ;

ハロゲン化低級アルコキシ基 ;

アミノフェニル置換低級アルコキシ基 ;

ホルミル基 ;

低級アルキルカルボニル基 ;

アリールカルボニル基 ;

カルボキシル基 ;

低級アルコキシカルボニル基 ;

カルバモイル基 ;

N-低級アルキルカルバモイル基 ;

N, N-ジ低級アルキルアミノカルボニル基 ;

アミノ基 ;

N-低級アルキルアミノ基 ;

N, N-ジ低級アルキルアミノ基 ;

ホルミルアミノ基 ;

低級アルキルカルボニルアミノ基 ;

アミノスルホニルアミノ基 ;

(N-低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基 ;

(N, N-ジ低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基 ;

アリール基 ; または

アミノスルホニル基またはカルボキシル基により置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1~複数個の異種原子を有する、単環または二環式の複素環式基により置換されていてもよい]

2. R^1 が水素原子またはメチル基であり、

R^2 および R^3 が、同一でも異なってもよく、それぞれ、
水素原子、

ハロゲン原子、

低級アルキル基（この低級アルキル基はハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、または低級アルキルチオ基により置換されていてもよい）；

低級アルキルカルボニル基（この低級アルキルカルボニル基のアルキル部分は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、または低級アルキルチオ基により置換されていてもよい）；

カルバモイル基；

アリール基；または

低級アルキルチオ基（この低級アルキルチオ基のアルキル部分は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、または低級アルキルチオ基により置換されていてもよい）

であり、

n が、0から4の整数であり、

H_y が、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1～4個の異種原子を有する、4～7員の単環式のまたは9または10員の二環式の飽和または不飽和の複素環式基であり、

H_y が表す飽和または不飽和の複素環式基は、

ハロゲン原子；

シアノ基；

低級アルキル基（この低級アルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、アリール基、および窒素原子、酸素原子、

および硫黄原子からなる群から選択される1～複数個の異種原子を有する単環または二環式の複素環式基からなる群から選択される基で置換されていてもよい)

;

低級アルキルチオ基 (このアルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、およびアリール基からなる群から選択される基で置換されていてもよい) ;

低級アルキルスルホニル基 (このアルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、およびアリール基からなる群から選択される基で置換されていてもよい) ;

水酸基 ;

低級アルコキシ基 ;

ホルミル基 ;

低級アルキルカルボニル基 ;

アリールカルボニル基 ;

カルボキシル基 ;

低級アルコキシカルボニル基 ;

カルバモイル基 ;

N-低級アルキルカルバモイル基 ;

N, N-ジ低級アルキルアミノカルボニル基 ;

アミノ基 ;

N-低級アルキルアミノ基 ;

N, N-ジ低級アルキルアミノ基 ;

ホルミルアミノ基 ;

低級アルキルカルボニルアミノ基 ;

アミノスルホニルアミノ基 ;

(N-低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基 ;

(N, N-ジ低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基 ;

アリール基 ; または

窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1～複数個の

異種原子を有する、単環または二環式の複素環式基

により置換されているもよい

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

3. R^1 が水素原子またはメチル基であり、

R^2 および R^3 が、同一でも異なってもよく、それぞれ、

水素原子、

ハロゲン原子、

置換基を有しているもよい低級アルキル基、

低級シクロアルキル基、

低級アルキルカルボニル基、

カルバモイル基、

置換基を有しているもよいアリール基、

置換基を有しているもよい低級アルキルチオ基、

モルホリニル基、

低級アルキルスルホニル基、または

ホルミル基、

であり、

n が、0 から 2 の整数であり、

H_y が、それぞれ置換基を有しているもよい、ピリジニル基、ピリジニウムイール基、テトラヒドロピリジニル基、チアゾリル基、ピリミジニル基、チエニル基、キノリニル基、キノリニウムイール基、イソキノリニル基、ジヒドロイソキノリニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、インドリル基、チオモルホリニル基、イミダゾリル基、およびピロリジニル基からなる群より選択される基である

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

4. R^1 が水素原子またはメチル基であり、

R^2 および R^3 が、同一でも異なってもよく、それぞれ、

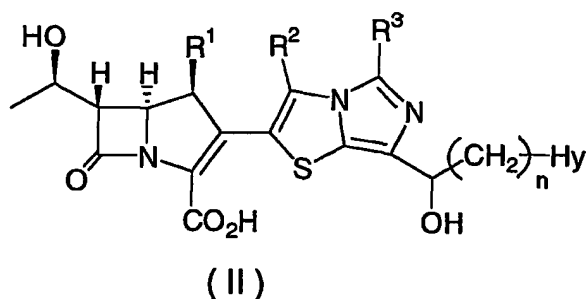
水素原子、
 ハロゲン原子、
 置換基を有していてもよい低級アルキル基、
 置換基を有していてもよい低級アルキルカルボニル基、
 カルバモイル基、
 アリール基、または
 置換基を有していてもよい低級アルキルチオ基、
 であり、

n が、0 から 4 の整数であり、

Hy が、それぞれ置換基を有していてもよい、ピリジニル基、ピリジニウムーイル基、テトラヒドロピリジニル基、チアゾリル基、ピリミジニル基、チエニル基、キノリニル基、キノリニウムーイル基、およびピロリジニル基からなる群より選択される基である

請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

5. 式 (II) の化合物またはその薬学上許容される塩。



[上記式中、

R^1 は水素原子またはメチル基を表し、

R^2 および R^3 は、同一でも異なってもよく、それぞれ、
 水素原子；

ハロゲン原子；

低級アルキル基（この低級アルキル基はハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、

アミノスルホニルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ基、低級シクロアルキル基、N，N－ジ低級アルキルアミノ基またはN－カルバモイル低級アルキル－N，N－ジ低級アルキルアンモニオ基により置換されていてもよい）；
低級シクロアルキル基；

低級アルキルカルボニル基（この低級アルキルカルボニル基のアルキル部分は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ基、低級シクロアルキル基、N，N－ジ低級アルキルアミノ基またはN－カルバモイル低級アルキル－N，N－ジ低級アルキルアンモニオ基により置換されていてもよい）；

カルバモイル基；

アリール基（このアリール基は1または2の低級アルキル基により置換されていてもよいアミノ基により置換されていてもよい）；

低級アルキルチオ基（この低級アルキルチオ基のアルキル部分は、アミノ基、水酸基、アジド基、ハロゲン原子、シアノ基、カルバモイル基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、または低級アルキルチオ基により置換されていてもよい）；

モルホリニル基；

低級アルキルスルホニル基；または
ホルミル基；

を表し、

nは、0から4の整数を表し、

Hyは、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1～4個の異種原子を有する、4～7員の単環式のまたは9または10員の二環式の飽和または不飽和の複素環式基を表し、

Hyが表す飽和または不飽和の複素環式基は、

ハロゲン原子；

シアノ基；

低級アルキル基（この低級アルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、

水酸基、カルバモイル基、カルボキシルメチル置換カルバモイル基、アミノ基、N, N-ジ低級アルキルアミノ基、アミノ基により置換されていてもよいアリール基、アミノスルホニル基またはカルボキニル基により置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1~複数個の異種原子を有する単環または二環式の複素環式基、カルボキシル基、イミノ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニル基、アミノスルホニルアミノ基、アミノ低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、(N, N-ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、N'-(N, N-ジ低級アルキルアミノ)スルホニル-N'-低級アルキルアミノ基、ハロゲン化低級アルキルカルボニル基、N-アミノスルホニルピペリジニル基、またはシアノ基からなる群から選択される基で置換されていてもよい)；

低級アルキルチオ基(このアルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、およびアリール基からなる群から選択される基で置換されていてもよい)；

低級アルキルスルホニル基(このアルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、1-イミノエチルアミノ基、およびアリール基からなる群から選択される基で置換されていてもよい)；

水酸基；

低級アルコキシ基；

ヒドロキシアミノフェニル置換低級アルコキシ基；

ハロゲン化低級アルコキシ基；

アミノフェニル置換低級アルコキシ基；

ホルミル基；

低級アルキルカルボニル基；

アリールカルボニル基；

カルボキシル基；

低級アルコキシカルボニル基；

カルバモイル基；

N-低級アルキルカルバモイル基；

N, N-ジ低級アルキルアミノカルボニル基;

アミノ基;

N-低級アルキルアミノ基;

N, N-ジ低級アルキルアミノ基;

ホルミルアミノ基;

低級アルキルカルボニルアミノ基;

アミノスルホニルアミノ基;

(N-低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基;

(N, N-ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基;

アリール基;または

アミノスルホニル基またはカルボキシル基により置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1~複数個の異種原子を有する、単環または二環式の複素環式基により置換されていてもよい]

6. R^1 が水素原子またはメチル基であり、

R^2 および R^3 が、同一でも異なってもよく、それぞれ、

水素原子、

ハロゲン原子、

低級アルキル基(この低級アルキル基はハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、または低級アルキルチオ基により置換されていてもよい);

低級アルキルカルボニル基(この低級アルキルカルボニル基のアルキル部分は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、または低級アルキルチオ基により置換されていてもよい);

カルバモイル基;

アリール基;または

低級アルキルチオ基(この低級アルキルチオ基のアルキル部分は、ハロゲン原

子、シアノ基、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、または低級アルキルチオ基により置換されていてもよい)

であり、

nが、0から4の整数であり、

Hyが、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1～4個の異種原子を有する、4～7員の単環式のまたは9または10員の二環式の飽和または不飽和の複素環式基であり、

Hyが表す飽和または不飽和の複素環式基は、

ハロゲン原子；

シアノ基；

低級アルキル基（この低級アルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、アリール基、および窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1～複数個の異種原子を有する単環または二環式の複素環式基からなる群から選択される基で置換されていてもよい）；

低級アルキルチオ基（このアルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、およびアリール基からなる群から選択される基で置換されていてもよい）；

低級アルキルスルホニル基（このアルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、およびアリール基からなる群から選択される基で置換されていてもよい）；

水酸基；

低級アルコキシ基；

ホルミル基；

低級アルキルカルボニル基；

アリールカルボニル基；

カルボキシル基；

低級アルコキシカルボニル基；

カルバモイル基；

N-低級アルキルカルバモイル基；

N, N-ジ低級アルキルアミノカルボニル基；

アミノ基；

N-低級アルキルアミノ基；

N, N-ジ低級アルキルアミノ基；

ホルミルアミノ基；

低級アルキルカルボニルアミノ基；

アミノスルホニルアミノ基；

(N-低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基；

(N, N-ジ低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基；

アリール基；または

窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1～複数の
異種原子を有する、単環または二環式の複素環式基

により置換されていてもよい

請求項5に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

7. R^2 および R^3 が表すことがある低級アルキル基および低級アルキルカルボニル基の置換基が、水酸基、低級アルコキシ基、N, N-ジ低級アルキルアミノ基またはN-カルバモイル低級アルキル-N, N-ジ低級アルキルアンモニウム基であり、

R^2 および R^3 が表すことがあるアリール基の置換基が、N, N-ジ低級アルキルアミノ基であり、

R^2 および R^3 が表すことがある低級アルキルチオ基の置換基が、アミノ基、水酸基、またはアジド基であり、

H_yが表す飽和または不飽和の複素環の置換基が、低級アルキル基（この低級アルキル基は、カルボキシルメチル置換カルバモイル基、カルバモイル基、フェニル基、アミノフェニル基、N, N-ジ低級アルキルアミノ基、アミノ基、水酸基、モルホリニル基、ピロリジニル基、カルボキシル基、イミノ基、アミノ低級

アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニル基、アミノスルホニルアミノ基、ピペリジニル基、低級アルキルスルホニル基、(N, N-ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、N'-(N, N-ジ低級アルキルアミノ)スルホニル-N'-低級アルキルアミノ基、ハロゲン化低級アルキルカルボニル基、N-アミノスルホニルピペリジニル基、またはシアノ基で置換されてもよい)、カルバモイル基、ピリジニル基、N-アミノスルホニルピロリジニル基、2-カルボキシピロリジニル基、フェニル基、水酸基、低級アルコキシ基、ヒドロキシアミノフェニル置換低級アルコキシ基、ハロゲン化低級アルコキシ基、アミノフェニル置換低級アルコキシ基、アミノ基、カルボキシル基、アミノ基により置換されていてもよい低級アルキルチオ基、アミノ低級アルキルチオ基、アミノ低級アルキルスルホニル基、または1-イミノエチルアミノ低級アルキルスルホニル基である

請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

8. R^1 が水素原子またはメチル基であり、

R^2 および R^3 が、水素原子であり、

n が、0であり、

Hyが、1位にカルバモイルメチル基を有するピリジニウム-イル基である

請求項1または5に記載の化合物。

9. n が0である請求項1または5に記載の化合物。

10. R^1 がメチル基であり、 R^2 および R^3 が水素原子である、請求項1または5に記載の化合物。

11. R^1 がメチル基であり、

R^2 および R^3 が水素原子であり、

n が0であり、

Hyが、1位にカルバモイル低級アルキル基、カルボキシル低級アルキル基、

またはアミノスルホニルアミノ低級アルキル基を有し、1位以外にアミノ低級アルキルチオ基を有していてもよい、ピリジニウム－イル基である請求項1または5に記載の化合物。

12. R^1 がメチル基であり、 R^2 および R^3 が水素原子であり、 n が0であり、 H_y がピリジン－3－イル基である請求項1または5に記載の化合物。

13. R^1 がメチル基であり、 R^2 および R^3 が水素原子であり、 n が0であり、 H_y が1－カルバモイルメチルピリジニウム－3－イル基である、請求項1または5に記載の化合物。

14. R^1 、 R^2 、および R^3 が水素原子であり、 n が0であり、 H_y が1－カルバモイルメチルピリジニウム－3－イル基である、請求項1または5に記載の化合物。

15. R^1 がメチル基であり、 R^2 および R^3 が水素原子であり、 n が0であり、 H_y が1－カルバモイルメチル－5－フェニルピリジニウム－3－イル基である、請求項1または5に記載の化合物。

16. R^1 がメチル基であり、 R^2 および R^3 が水素原子であり、 n が0であり、 H_y が(2S)－ピロリジン－2－イル基である、請求項1または5に記載の化合物。

17. R^1 がメチル基であり、 R^2 および R^3 が水素原子であり、 n が0であり、 H_y が1－カルボキシメチルピリジニウム－3－イル基である、請求項1または5に記載の化合物。

18. R^1 がメチル基であり、 R^2 および R^3 が水素原子であり、 n が0であり、 H_y が1－(2－アミノスルホニルアミノエチル)ピリジニウム－3－イル基で

ある請求項 1 または 5 に記載の化合物。

19. 請求項 1～18 のいずれか一項に記載の化合物を薬学上許容される担体とともに含んでなる、医薬組成物。

20. 製剤用添加剤を更に含んでなる、請求項 19 に記載の医薬組成物。

21. 抗菌剤として用いられる、請求項 19 または 20 に記載の医薬組成物。

22. 請求項 19～21 に記載の医薬組成物の製造のための、請求項 1～18 のいずれか一項に記載の化合物または薬学上許容されるその塩の使用。

23. 請求項 1～18 のいずれか一項に記載の化合物または薬学上許容されるその塩の治療および／または予防有効量を、ヒトを含む哺乳動物に投与する工程を含んでなる、感染症の治療および／または予防方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10252

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D519/00, A61K31/4439, 31/429, 31/506, 31/4709, 31/5377, 31/4725, 31/496, 31/454, 31/541, A61P31/04
// (C07D519/00, 477:10, 513:04)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D519/00, A61K31/4439, 31/429, 31/506, 31/4709, 31/5377, 31/4725, 31/496, 31/454, 31/541, A61P31/04
// (C07D519/00, 477:10, 513:04)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PA	WO 01/55155 A1 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.), 02 August, 2001 (02.08.2001) (Family: none)	1-22
PA	WO 01/55154 A1 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.), 02 August, 2001 (02.08.2001) (Family: none)	1-22
A	AU 9948024 A1 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.), 21 February, 2000 (21.02.2000) & WO 00/06581 A1 & EP 1101766 A1	1-22
A	EP 1022279 A1 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.), 26 July, 2000 (26.07.2000) & WO 98/32760 A1 & US 6310056 B1	1-22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
18 December, 2001 (18.12.01)

Date of mailing of the international search report
25 December, 2001 (25.12.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10252

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 23
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 23 pertains to methods for treatment of the human body by therapy as specified in Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D519/00, A61K31/4439, 31/429, 31/506, 31/4709, 31/5377, 31/4725, 31/496, 31/454, 31/541, A61P31/04
// (C07D519/00, 477:10, 513:04)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D519/00, A61K31/4439, 31/429, 31/506, 31/4709, 31/5377, 31/4725, 31/496, 31/454, 31/541, A61P31/04
// (C07D519/00, 477:10, 513:04)

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PA	WO 01/55155 A1 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.) 2. 8月. 2001 (02. 08. 01) (ファミリーなし)	1-22
PA	WO 01/55154 A1 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.) 2. 8月. 2001 (02. 08. 01) (ファミリーなし)	1-22
A	AU 9948024 A1 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.) 21. 2月. 2000 (21. 02. 00) & WO 00/06581 A1 & EP 1101766 A1	1-22

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に関及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18. 12. 01

国際調査報告の発送日

25.12.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J'P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

谷尾 忍



4 P

9550

電話番号 03-3581-1101 内線 3491

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP 1022279 A1 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.) 26. 7月. 2000 (26. 07. 00) &WO 98/32760 A1&US 6310056 B1	1-22

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 23 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲23は、PCT rule 39. 1 (iv) に規定する人の身体の治療による処置方法の発明に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。